



**AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE DOENTES
ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA:
UM ESTUDO COMPARATIVO**

Neuza Pereira Dinis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia

Trabalho efetuado sob a orientação do
Professor Doutor Luís Miguel Madeira Faísca

2013

**Avaliação neuropsicológica de doentes oncológicos submetidos à quimioterapia:
um estudo comparativo**

Neuza Pereira Dinis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia

Orientador:

Professor Doutor Luís Miguel Madeira Faísca

2013

**AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE DOENTES ONCOLÓGICOS
SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA:
UM ESTUDO COMPARATIVO**

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Assinatura: _____

Copyright

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Não é o trabalho, mas o saber trabalhar, que é o segredo do êxito no trabalho. Saber trabalhar quer dizer: não fazer um esforço inútil, persistir no esforço até ao fim, e saber reconstruir uma orientação quando se verificou que ela era, ou se tornou, errada.”

Fernando Pessoa

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida,

Os meus pais e o meu irmão

Índice Geral

	Páginas
Agradecimentos	12
Lista de Abreviaturas	14
Resumo	15
Abstract	16
Introdução	17
Enquadramento Teórico	19
1. Cancro	19
1.1. Epidemiologia	20
1.2. Definição e Características	21
1.3. Fatores de Risco	21
1.4. Tratamento	23
2. Quimioterapia	23
2.1. Efeitos secundários a nível físico	24
2.2. Defeitos cognitivos associados	26
2.3. Base biológica da neurotoxicidade resultante da quimioterapia	27
2.4. Estudos de neuroimagem	29
2.5. Implicação na vida da pessoa	30
3. O presente estudo	32
Método	

1. Participantes	32
2. Procedimento	34
3. Medidas Neuropsicológicas	35
4. Análise Estatística	37
Resultados	39
1. Resultados da avaliação neuropsicológica	39
2. Sintomatologia depressiva	44
Discussão	51
Referências Bibliográficas	61
Anexos	70

Índice de Tabelas

	Páginas
Tabela 1: Caracterização clínica das doentes submetidas à quimioterapia	33
Tabela 2: Descrição da aplicação e cotação das provas: AVE-TP, TMT e Código	89
Tabela 3: Descrição da aplicação e cotação das provas: Cópia do Cubo; Memória Lógica e MPR	90
Tabela 4: Descrição da aplicação e cotação das provas: Memória de Dígitos, Fluência Verbal, Reprodução Visual e BDI	91
Tabela 5: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em seis provas de avaliação neuropsicológica – média (M), desvio-padrão (DP), magnitude da diferença (d de Cohen) e teste de comparação de médias para amostras independentes (estatística t e respetivo valor da significância p)	41
Tabela 6: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em três provas de avaliação neuropsicológica e no Inventário de Depressão de Beck – média (M), desvio-padrão (DP), magnitude da diferença (d de Cohen) e teste de comparação de médias (estatística t e respetivo valor da significância p)	43
Tabela 7: Correlações (r) entre seis provas de avaliação neuropsicológica e o Inventário de Depressão de Beck (2ª Edição)	46
Tabela 8: Correlações (r) entre 3 provas de avaliação neuropsicológica e o Inventário de Depressão de Beck (2ª Edição)	47
Tabela 9: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em seis provas de avaliação neuropsicológica, após controlar o efeito da sintomatologia depressiva – médias ajustadas (M-Aj), magnitude da diferença (d de Cohen) e teste de comparação de médias para amostras	48

independentes (efeito do grupo na ANCOVA e respectivo valor da significância p).

49

Tabela 10: Correção do efeito da sintomatologia depressiva nos resultados de três provas de avaliação neuropsicológica, através da ANCOVA

Índice de Figuras

	Páginas
Figura 1: Comparação dos resultados padronizados (1-19), obtidos por ambos os grupos nas diferentes provas de avaliação neuropsicológica (média \pm intervalo de confiança a 95%).	39
Figura 2: Distribuição da amostra relativamente aos resultados obtidos no BDI-II	45

Índice de Anexos

	Páginas
Anexo I: Consentimento Informado	71
Anexo II: Bateria de avaliação neuropsicológica utilizada	73
Anexo III: Tabelas 2, 3 e 4, relativas à descrição da aplicação e cotação das provas	88

Agradecimentos

A realização da presente Dissertação de Mestrado assinala a conclusão de uma das etapas mais importantes do meu percurso académico, ao qual não cheguei sozinha. Como tal, gostaria de expressar, nesta página, os meus mais sinceros agradecimentos às pessoas que sempre acreditaram em mim e às que direta e indiretamente me ajudaram, e sem as quais não seria possível a concretização deste trabalho.

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento ao Prof. Doutor Luís Miguel Madeira Faísca, pela orientação, dedicação, disponibilidade, apoio, rigor e sugestões, que foram fundamentais para a minha aprendizagem.

Ao Doutor José Alberto Santos Pereira, Presidente do Concelho de Administração da Associação Oncológica do Algarve, e amigo, que sempre me recebeu de braços abertos com carinho e boa disposição. Agradeço também pela oportunidade que me proporcionou de realizar este trabalho junto da mesma instituição.

Ao Doutor Guy Vieira, Diretor Clínico da Unidade de Radioterapia do Algarve, e membros do Concelho de Administração da Associação Oncológica do Algarve, Maria José Nicolau e Jaime Ferreira, por me terem dado a autorização para realizar a presente investigação, junto das mesmas instituições.

À Paula, à Lénia e à Fernanda, por me terem ajudado a recrutar as participantes.

À Graça, à Anabela e à Felisbela, um obrigado pela disponibilidade, paciência e simpatia que manifestaram durante os meses em que estive a realizar a avaliação neuropsicológica.

Às mulheres maravilhosas que, com força e coragem, enfrentam o cancro e que aceitaram participar no presente estudo, dando o seu melhor. Um agradecimento muito especial a todas estas mulheres, que me ensinaram que a alegria da vida está nas pequenas coisas.

A todas as mulheres que disponibilizaram o seu precioso tempo para fazerem parte do grupo de controlo.

À minha querida amiga *magistra*, mulher que admiro pela sua inteligência, persistência e positividade, que sempre se mostrou interessada e empenhada em ajudar-me neste trabalho.

Ao amigo António, pela sua preciosa ajuda, partilha de conhecimentos e companheirismo.

Ao Doutor Francisco Barrocas, que me transmite força para viver o dia-a-dia, com estabilidade. Obrigada por tudo!

Ao meu querido padrinho, que sempre esteve do meu lado, nos bons e maus momentos.

Aos tios, tias e primos, que mesmo longe, sempre acreditaram em mim e me deram palavras de incentivo.

O meu último pensamento, mas não menos importante, vai para as pessoas que dão sentido à minha vida, e que sem elas seria impossível concluir esta etapa tão importante. Um MUITO OBRIGADA aos meus pais e ao meu mano, pela força diária, pelo enxugar das lágrimas, pela cumplicidade, pelo amor e amizade incondicionais. Obrigada ao meu Melhor Amigo, fonte de inspiração, calma e persistência.

Lista de Abreviaturas

AC: *Andriamicina (Doxorrubicina); Ciclofosfamida*

AOA: Associação Oncológica do Algarve

APOEε4: Apolipoproteína E4

AVE-TP: Atenção Visual Externa de Toulouse-Piéron

BDI-II: Inventário de Depressão de Beck (2ª Edição)

BLAD: Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências

CMF: *Ciclofosfamida; Metotrexato; 5-Fluorouracilo*

EEG: Eletroencefalografia

FEC: *5-Fluorouracilo; Epirubicina; 5-Fluorouracilo*

ICCTF: *International Cognition and Cancer Task Force*

ID: Índice de Dispersão

MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*

MPR: Matrizes Progressivas de Raven

RT: Rendimento de Trabalho

TMT: *Trail Making Test*

URA: Unidade de Radioterapia do Algarve

WAIS-III: *Weschler Adult Intelligence Scale* (3ª Edição)

WMS-III: *Weschler Memory Scale* (3ª Edição)

Resumo

Diversos estudos têm vindo a demonstrar que os doentes oncológicos revelam alterações cognitivas na sequência do tratamento de quimioterapia, apesar de alguns outros estudos terem evidenciado o oposto.

O principal objetivo desta investigação é fazer uma caracterização cognitiva geral destes doentes, de forma a contribuir para esclarecer a controvérsia existente na literatura relativa à presença e natureza de defeitos cognitivos decorrentes da quimioterapia.

Participaram, neste estudo, 35 mulheres com cancro da mama, tratadas com quimioterapia, e 35 mulheres saudáveis, emparelhadas por idade e escolaridade.

Foi aplicado um conjunto de provas que avaliam os principais domínios cognitivos (atenção, memória e funções cognitivas de natureza mais complexa), bem como os níveis de sintomatologia depressiva.

O grupo clínico demonstrou pior desempenho na maioria das provas neuropsicológicas aplicadas, em comparação às mulheres do grupo de controlo, embora se situasse em algumas provas num nível médio de funcionamento (atendendo ao seu grupo de referência). As diferenças entre grupos não parecem dever-se ao facto de o grupo clínico apresentar níveis mais graves de sintomatologia depressiva.

Os resultados do presente estudo vão ao encontro da literatura, sugerindo que a quimioterapia parece ter um efeito negativo no funcionamento cognitivo, tendo-se verificado um maior comprometimento ao nível da atenção, da memória de trabalho, da flexibilidade cognitiva e da fluência verbal. Por sua vez, não se observaram diferenças entre grupos na prova que avalia as funções visuo-construtivas.

Palavras-chave: cancro da mama, quimioterapia, comprometimento cognitivo, avaliação neuropsicológica

Abstract

Several studies have documented cognitive changes after the administration of chemotherapy, while other studies have shown the opposite pattern.

The aim of this study is to make a general cognitive characterization of these patients, in order to help clarify the controversy observed in the literature regarding the presence and nature of cognitive deficits resulting from chemotherapy.

This study involved 35 women with breast cancer, treated with chemotherapy, and 35 healthy women, matched for age and education.

We applied a set of tests that assessed the main cognitive domains (attention, memory and cognitive functions of more complex nature), as well as the levels of depressive symptoms.

The clinical group showed worse performance on most neuropsychological tests applied, compared with women in the control group, although some evidence to stand at an average level of functioning (given its reference group). The differences between groups do not appear to be due to the fact that clinical group present more severe levels of depressive symptoms.

The results of this study corroborate the literature, suggesting that chemotherapy seems to have a negative effect on cognitive functioning. The cognitive functions more impaired were attention, working memory, cognitive flexibility and verbal fluency. There was no difference between groups in the test that assess the visuo-constructive functions.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, cognitive impairment, neuropsychological assessment

Introdução

O cancro é uma doença muito prevalente nos dias que correm, apresentando uma elevada taxa de incidência, sendo o cancro da mama o mais frequente entre as mulheres. Esta doença requer uma terapêutica especializada que reduza os sintomas da própria patologia, visando uma maior longevidade. Existem diversos tipos de tratamento, tais como a terapia hormonal, a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia, sendo esta última a terapêutica antineoplásica mais utilizada e o foco do presente trabalho.

Apesar de ser administrada com o objetivo de atuar sobre as células cancerígenas, a quimioterapia interfere com as células saudáveis, tendo, para além dos efeitos secundários bem conhecidos (e.g., alopecia, fadiga), efeitos neurotóxicos que conduzem eventualmente a alterações cognitivas.

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em perceber a natureza dos defeitos cognitivos associados à quimioterapia. A maioria dos estudos revela diferenças entre doentes oncológicos e controlos saudáveis na avaliação neuropsicológica, havendo, de igual modo, registos de neuroimagem que confirmam a existência de alterações cerebrais, que suportam os defeitos cognitivos nestes doentes. No entanto, alguns estudos têm conduzido a resultados opostos, não detetando alterações cognitivas em doentes sujeitos à quimioterapia.

Assim, perante a controvérsia existente entre alguns estudos desta área, e atendendo à necessidade de mais estudos neste âmbito, pretende-se com a presente investigação perceber se existem, de facto, alterações cognitivas em doentes oncológicos que foram submetidos à quimioterapia. Caso se encontrem evidências dessas alterações, objetiva-se identificar os domínios cognitivos que se encontram alterados e quais os que estão mantidos, após o tratamento quimioterapêutico.

A quimioterapia atua sistemicamente, interferindo com todo o corpo e estando associada a um conjunto de efeitos secundários (físicos e cognitivos) que causam um grande mal-estar nestes doentes. Por isso, é de grande importância a realização deste tipo de estudos, no sentido de compreender melhor esta problemática, para de futuro se desenvolverem estratégias que promovam o bem-estar cognitivo destas pessoas, durante e após a conclusão do tratamento.

Relativamente à estrutura deste trabalho, em primeiro lugar, será apresentado um enquadramento teórico, no qual serão retratados os aspetos inerentes à temática do

cancro, nomeadamente dados epidemiológicos, características da doença, tipos de tratamento, sendo o foco direccionado para a quimioterapia e as suas características. De seguida, apresenta-se o trabalho empírico realizado, em que serão descritos o método, o procedimento e apresentados e discutidos os resultados obtidos.

Pretende-se, com este trabalho, contribuir para um melhor entendimento acerca das alterações cognitivas resultantes do tratamento de quimioterapia, em doentes oncológicos.

Enquadramento Teórico

1. Cancro

Cancer is the uncontrolled growth and spread of cells. It can affect almost any part of the body. The growths often invade surrounding tissue and can metastasize to distant sites. Many cancers can be prevented by avoiding exposure to common risk factors, such as tobacco smoke. In addition, a significant proportion of cancers can be cured, by surgery, radiotherapy or chemotherapy, especially if they are detected early.

WHO (2013)

1.1. Epidemiologia

Segundo a *World Health Organization* (WHO, 2012), o cancro é considerado uma das principais causas de morte, atingindo cerca de 13 milhões de pessoas, por ano, em todo o mundo.

De acordo com estudos estatísticos recentes, foram registados 3,4 milhões de novos casos de cancro na Europa, no ano de 2012. Deste total, 53% (1,8 milhões) dos casos referem-se a cancros ocorridos em sujeitos do sexo masculino, enquanto 47% (1,6 milhões) correspondem à incidência do cancro no sexo feminino (Ferlay et al., 2013).

Os tipos de cancro mais frequentes são o da mama (13,5% dos casos), seguido do cancro do cólon e reto (13,0%), da próstata (12,1%) e do pulmão (11,9%) (Ferlay et al., 2013).

Nos homens, destacam-se como mais frequentes os cancros da próstata (22,8%), do pulmão (15,9%), do cólon e reto (13,2%) e da bexiga (6,5%) (Ferlay et al., 2013). No que se refere às mulheres, o cancro da mama é o tipo de neoplasia mais frequentemente diagnosticada (28,8%) (Bray, Ren, Masuyer, & Ferlay, 2013; Ferlay, Parkin, & Steliarova-Foucher, 2010; Tyczynski, Bray, & Parkin, 2002), seguindo-se o cancro do cólon e reto (12,7%), do pulmão (7,4%) e do útero (6,1%) (Ferlay et al., 2013).

No que respeita aos dados de mortalidade por cancro, registaram-se, em 2012 na Europa, 1,75 milhões de mortes, dos quais 56% ocorreram em homens e 44% em mulheres (Ferlay et al., 2013), sendo o cancro do pulmão a causa mais comum de morte

entre os homens (26,1%), e o cancro da mama entre as mulheres (16,8%) (Ferlay et al., 2013).

Estima-se que, em 2030, o número de novos casos de cancro aumente para cerca de 22 milhões, em todo o mundo, sendo possível observar um aumento crescente da taxa de incidência por cancro (WHO, 2012).

1.2. Definição e características

De acordo com Ogden (2004) e Ribeiro (2005), os tumores, ou neoplasmas, podem ser classificados como *benignos* ou *malignos*. Os primeiros não evidenciam prognóstico de metástases, enquanto os segundos se espalham pelo corpo, podendo afetar outros órgãos.

Os tumores malignos, geralmente designados por cancro, caracterizam-se pelo crescimento anormal de células, que se multiplicam descontroladamente, e pela sua capacidade de invadir outras estruturas orgânicas. Neste sentido, ocorrem mutações genéticas na célula durante a mitose. As células cancerígenas podem entrar na corrente sanguínea e nos vasos linfáticos e ser conduzidas para zonas distantes do corpo, produzindo assim metástases (Ogden, 2004; Ribeiro, 2005).

Segundo Sarafino (1990, citado por Ribeiro, 2005), existem quatro tipos de células cancerígenas: (1) os *carcinomas*, que se formam nos tecidos que revestem os órgãos internos ou nas células que formam as glândulas (e.g., pele, próstata, mama), constituindo a maior parte dos tumores (i.e., 90%); (2) os *sarcomas*, que têm origem no tecido conjuntivo, músculos, gordura, afetando também os ossos e as cartilagens; (3) os *linfomas*, que incidem sobre o sistema linfático e (4) as *leucemias*, que têm origem no sangue.

De acordo com Mendelsohn (1991, citado por Ribeiro, 2005), o cancro apresenta quatro características: (1) *clonalidade* (i.e., quando uma célula se multiplica e prolifera); (2) *autonomia* (i.e., o crescimento da célula anormal é feito autonomamente, sem a influência de fatores biológicos e ambientais); (3) *anaplasia* (i.e., perda da diferenciação e orientação celular em relação às outras células) e (4) *metástase* (i.e., capacidade de crescimento anormal e expansão das células para outras partes do corpo).

1.3. Fatores de Risco

O cancro é uma doença multifatorial, que pode resultar da ação de diversos fatores de risco, que por sua vez podem ser classificados de (1) exógenos e (2) endógenos.

De entre os fatores de risco exógenos, destacam-se, principalmente, os aspetos associados ao estilo de vida (e.g., tipo de alimentação, obesidade, consumo de álcool e tabaco) (Tyczynski et al., 2002).

No que se refere aos fatores de risco endógenos associados ao cancro, salientam-se, entre outros, as características hormonais (e.g., ciclo menstrual, idade da menarca, uso de contraceptivos), a predisposição genética (McPherson et al., 2000 & Key et al., 2001, citados por Tyczynski et al., 2002) e a história familiar de cancro que, segundo Tyczynski e colegas (2002), aumenta em 80% a probabilidade de surgimento da doença.

Outro fator de risco importante é a presença do alelo 4 da apolipoproteína E (APOEε4). Este alelo tem uma ação importante em processos neurais, tais como a plasticidade e a reparação neuronal, estando implicado na doença de Alzheimer. Os sujeitos que apresentam este alelo evidenciam estruturas cerebrais diferentes (e.g., hipocampo mais reduzido), em comparação àqueles que apresentam outros alelos da APOE. Por isso, uma vez que esta característica está associada a alterações cognitivas, os doentes oncológicos que a possuam estão mais vulneráveis a manifestar defeitos cognitivos após a quimioterapia (Ahles & Saykin, 2007; Argyriou, Assimakopoulos, Ionomou, Giannakopoulou, & Kalofonos, 2011).

1.4. Tratamento

Relativamente à terapêutica antineoplásica, os tratamentos geralmente utilizados podem ser (1) localizados (e.g., cirurgia e radioterapia) ou (2) sistémicos (e.g., quimioterapia, imunoterapia e hormonoterapia) (Katzung, Masters, & Trevor, 2006).

Os primeiros aplicam-se aos doentes cujo cancro não está metastizado, atuando de forma a remover o cancro local. Por sua vez, os tratamentos sistémicos atuam a nível global, circulando por todo o corpo, sendo aplicados nos casos em que existem metástases (Katzung et al., 2006).

Segundo Katzung e colegas (2006), cerca de 50% dos doentes com cancro pode obter a cura. Por esta razão, é fundamental o diagnóstico precoce, tendo em conta que

numa fase inicial o recurso à terapia local parece ser bastante eficaz. No entanto, nos casos em que existem micrometástases, é já necessário recorrer à quimioterapia, muitas vezes conjugada com cirurgia e radioterapia, embora o contributo da mesma para a cura seja de apenas 10-15% (Katzung et al., 2006).

A cirurgia é muito utilizada na remoção de tumores sólidos, que não se encontram ainda metastizados (Pollock & Morton, 2000). Este tipo de intervenção pode ser aplicado como (1) prevenção (cirurgia profilática), na remoção de um tecido que pode vir a tornar-se tumoral (e.g., pólipos), ou (2) como forma de diagnosticar o cancro, bem como definir qual a fase da doença, através da biópsia (Pollock & Morton, 2000).

Outro dos procedimentos muito utilizados para tratar o cancro é a radioterapia. O objetivo subjacente à radioterapia consiste em matar o máximo de células tumorais possível, através de radiações, evitando que a doença se espalhe pelos tecidos normais circundantes (Shrivastava, Mahantshetty, & Narayan, 2012).

A imunoterapia atua a nível do sistema imunitário, como forma de tratar o cancro, de duas formas: levando o sistema imunitário a lutar contra a doença ou recorrendo aos anticorpos (Dillman, 2011).

Por sua vez, a hormonoterapia recorre a hormonas para abrandar o crescimento dos cancros da mama e do útero. O *tamoxifeno* é o tratamento hormonal mais frequentemente utilizado. Trata-se de uma droga que bloqueia algumas ações do estrogénio e estimula outras. Este tratamento evita ou atrasa o crescimento das metástases e aumenta as hipóteses de sobrevivência da mulher com cancro (Hind et al., 2007).

2. Quimioterapia

“Cytotoxic” is the word that describes chemotherapeutic drugs. It means “cell-killing.” Chemotherapy kills all the cells of the body, not just the cancer cells. Chemotherapy, in fact, destroys everything. It is a given fact that it dramatically exhausts the cells of the marrow and of the blood; it irreversibly intoxicates the liver, and it mercilessly knocks out nerve cells.

Dr. Tim O'Shea (2012) & Dr. Tullio Simoncini (sdt)

Segundo a Sociedade Americana de Cancro (2013), os princípios da quimioterapia assentam em três objetivos principais: (1) curar, (2) controlar e (3) melhorar. Neste sentido, quando o cancro é curável, a quimioterapia pode ser aplicada no sentido de remover o tumor definitivamente. Caso a possibilidade de cura seja reduzida, a quimioterapia tem como objetivo controlar a doença, tentando evitar o aparecimento de metástases, passando a ser o cancro tratado como uma doença crónica. Quando a doença se encontra numa fase avançada, este tipo de tratamento é usado como paliativo (Katzung et al., 2006).

Muitas vezes, a quimioterapia não é dada isoladamente, podendo ser usada como terapia adjuvante ou terapia neoadjuvante. A primeira é realizada após a cirurgia ou radioterapia, quando não existem vestígios de cancro, com o propósito de destruir um pequeno número de células tumorais residuais. A segunda refere-se a um tipo de quimioterapia que pode ser dado antes do tratamento principal para o cancro (como a cirurgia ou a radioterapia), com o intuito de reduzir o tumor de modo a ser mais facilmente removido (American Cancer Society, 2013).

2.1. Efeitos secundários a nível físico

A quimioterapia atua no sentido de matar as células cancerígenas. No entanto, também acomete as células normais, tendo em conta que os agentes antineoplásicos não diferenciam as células normais das células cancerígenas. De acordo com a Sociedade Americana de Cancro (2013), as células saudáveis que são mais suscetíveis à intervenção da quimioterapia são aquelas que têm como característica dividirem-se mais rapidamente (e.g., células do sangue, da medula óssea, dos folículos capilares, dos sistemas digestivo e reprodutivo), dando origem aos mais variados efeitos adversos.

Tendo em conta estudos realizados neste âmbito, foram identificados problemas cardiovasculares e renais associados à quimioterapia (Hooning et al., 2007; Yeh et al., 2004, citados por Arriagada et al., 2009), bem como sintomas de fadiga e distúrbios psicológicos, que por sua vez interferem na qualidade de vida dos doentes (Arriagada et al., 2009).

Outros estudos referem como mais frequentes os sintomas como náuseas e vômitos, depressão, fadiga, perda de apetite, (Colagiuri et al., 2012), astenia (i.e., perda de força), perda do sabor, emagrecimento, diarreia, alopecia (i.e., queda de cabelo) e prisão de ventre (Sierko, Werpachowska, & Wojtukiewicz, 2011).

Segundo Caley e Jones (2012), além dos efeitos adversos acima referidos, também foram ressaltadas outras toxicidades comuns que ocorrem no decurso normal do ciclo celular, nomeadamente no que se refere ao processo de divisão celular. Neste sentido, é frequente ocorrer a leucopenia (redução do número de leucócitos no sangue, que são responsáveis pelas defesas do organismo), trombocitopenia (redução da quantidade de plaquetas no sangue, aumentando a suscetibilidade para a ocorrência de hemorragias), anemia, cardiomiopatia congestiva e fibrose pulmonar.

Também podem ocorrer a mielosupressão (diminuição da capacidade de produção de células da medula óssea), problemas gastrointestinais, neuropatia autonómica, problemas urinários e hepáticos, miopatia (que causa mialgia e artralgia), infertilidade e problemas ao nível da artéria coronária, resultando em isquemia cardíaca (Bhosle & Hall, 2009).

2.2. Defeitos cognitivos associados

Na década de 70, altura em que começaram a surgir os primeiros estudos acerca dos efeitos da quimioterapia, considerava-se que a neurotoxicidade resultava das metástases no SNC. Esta ideia adveio do facto de se assumir que as drogas antineoplásicas não conseguiam atravessar a barreira hematoencefálica (Ahles & Saykin, 2007). No entanto, demonstrou-se que doentes oncológicos sem metástases no SNC e que fizeram quimioterapia apresentavam defeitos cognitivos, independentemente de distúrbios emocionais ou psiquiátricos. Estes estudos vieram demonstrar que as drogas antineoplásicas têm, de facto, um efeito neurotóxico (Nelson & Suls, 2013), que por sua vez pode levar ao *Chemobrain*, nome pelo qual é designado o conjunto de alterações cognitivas resultantes da quimioterapia (Argyriou et al., 2011).

Com efeito, são vários os estudos que têm demonstrado que a quimioterapia tem implicações a nível cognitivo (Schagen et al., 1999; Schagen, Muller, Boogerd, & van Dam, 2002; Stewart et al., 2008; Kreukels, van Dam, Ridderinkhof, Boogerd, & Schagen, 2008; Kvale et al., 2010; Argyriou et al., 2011).

Neste sentido, uma meta-análise recente evidenciou como mais relevantes os defeitos executivos, tendo sido também encontradas alterações de memória e das capacidades linguísticas. Ao comparar ambos os grupos, concluiu-se que houve um pior desempenho nas capacidades construtivas, raciocínio, perceção, orientação e atenção do grupo clínico, comparativamente ao grupo de controlo. No entanto, estes domínios apresentavam magnitudes do efeito muito reduzidas (Hodgson, Hutchinson, Wilson, & Nettelbeck, 2013).

Por sua vez, Schagen e colegas (1999) realizaram um estudo com 39 doentes com cancro da mama sujeitas a tratamento sistémico (quimioterapia), as quais foram comparadas com 34 doentes com cancro da mama que apenas receberam tratamento local (i.e., cirurgia e radioterapia). Os resultados demonstraram que as alterações cognitivas foram evidentes em 28% das doentes, em contraste com 12% dos sujeitos do grupo de controlo. Estas alterações verificaram-se ao nível da atenção, flexibilidade mental, velocidade de processamento, memória visual e capacidades motoras, defeitos estes também encontrados por outros autores (Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling, & Kramer, 2005b; Weis, Poppelreuter, & Bartsch, 2009).

Estes resultados convergem com os de outros estudos, que apontam para um pior desempenho dos doentes tratados com quimioterapia nas provas de memória verbal (Castellon et al., 2004; Weis et al., 2009), e visual (Castellon et al., 2004; Jansen et al., 2005b) e funções visuo-espaciais, em comparação com os doentes apenas tratados com tratamento local (Castellon et al., 2004).

Paralelamente às investigações anteriores, foram identificadas também alterações cognitivas (ainda que subtis) após a conclusão da quimioterapia, nomeadamente no que se refere à memória diferida, à capacidade de inibição e à fluência verbal (Reid-Arndt, Hsieh & Perry, 2010). No que se refere a esta última, Quesnel, Savard e Ivers (2009) concluíram que a quimioterapia afeta negativamente a fluência, que se evidencia através da produção de um número reduzido de palavras, pelos doentes, durante um certo espaço de tempo.

Para além da memória visual e verbal diferida, segundo Stewart e colegas (2008), a memória de trabalho também parece estar comprometida nestes doentes. Os

mesmos autores referem que os doentes tratados com quimioterapia obtiveram um desempenho inferior nas provas que avaliavam este tipo de memória (e.g., *digit-span*), não tendo sido evidentes diferenças entre os grupos noutros domínios cognitivos.

van Dam e colegas (1998) chegaram à conclusão de que o nível de disfunção cognitiva apresentada pelos doentes submetidos à quimioterapia está diretamente relacionado com a dosagem recebida. Isto é, foram encontradas alterações cognitivas em 32% dos doentes que receberam uma maior quantidade de quimioterapia, 17% dos doentes que foram tratados com menor quantidade e 9% no grupo de controlo.

É ainda de salientar que, tendo em conta outras investigações, os defeitos cognitivos associados à quimioterapia tendem a persistir durante um período de tempo após a cessação do tratamento (Argyriou et al., 2011). O intervalo de tempo pode ir desde meses (Quesnel, Savard, & Ivers, 2009) até cerca de dois (Schagen et al., 1999) e cinco anos (Kreukels et al., 2008). Contudo, existem estudos que referem o contrário. Isto é, que as alterações cognitivas tendem a melhorar após terminar o tratamento, ressaltando que a maioria dos doentes expostos à quimioterapia não apresenta defeitos cognitivos a longo-prazo (Falleti, Sanfilippo, Maruff, Weih, & Phillips, 2005; Weis et al., 2009; Reid-Arndt et al., 2010).

Os estudos e meta-análises, acima referenciados, que revelaram discrepâncias, entre grupos, no que respeita ao desempenho em provas neuropsicológicas, apresentaram maioritariamente diferenças com magnitudes (d de Cohen) pequenas ($d = 0.20$) a moderadas ($d = 0.50$), havendo, no entanto, alguns estudos que evidenciaram efeitos de grande magnitude ($d = 0.80$).

2.3. Base biológica da neurotoxicidade resultante da quimioterapia

Diversos autores têm tentado explicar os mecanismos subjacentes ao declínio cognitivo induzido pela quimioterapia, e embora os mesmos ainda não estejam bem esclarecidos, têm sido sugeridos os seguintes processos: (1) efeitos neurotóxicos nos neurónios, devido à permeabilidade da barreira hematoencefálica a agentes quimioterapêuticos (Dietrich et al., 2006, citados por Koppelmans, Breteler, Boogerd, Seynaeve, & Schagen, 2013), que induzem a morte celular e reduzem a divisão celular. Para além disso, alguns agentes causam neurotoxicidade no Sistema Nervoso Central (SNC) e, por conseguinte, declínio cognitivo, através das lesões na micróglia, oligodendrócitos e subsequente desmielinização e redução do número de

neurotransmissores (Argyriou et al., 2011); (2) a densidade dos vasos sanguíneos do SNC, nomeadamente no hipocampo (Seigers et al., 2010); e (3) o Stress Oxidativo, resultando na lesão do ADN e na redução da síntese de neurotransmissores (Barton & Loprinzi, 2002, citados por Yang et al., 2010; Koppelmans et al., 2013). Esta última hipótese foi corroborada por um estudo em que foi identificada a presença de ADN oxidativo em doentes oncológicos tratados com quimioterapia (Conroy et al., 2013).

2.4. Estudos de Neuroimagem

Os defeitos cognitivos decorrentes da quimioterapia têm sido evidenciados na literatura científica. Neste sentido, foram realizados diversos estudos de neuroimagem com o intuito de perceber quais as áreas cerebrais se encontram afetadas com o tratamento antineoplásico em questão.

De acordo com vários estudos de neuroimagem (Koppelmans et al., 2013; Brown, 1995, citado por Simó, Rifà-Ros, Rodriguez-Fornells, & Bruna, 2013) existem diferenças cerebrais estruturais entre doentes oncológicos que foram submetidos ao tratamento de quimioterapia e controlos saudáveis. Estas diferenças incluem hiperativações e lesões microestruturais da matéria branca, que por sua vez podem estar relacionadas com o processo de desmielinização dos axónios ou lesão axonal. Esta hipótese foi corroborada por uma análise *post mortem* realizada a uma mulher de 49 anos com cancro da mama, tratada com quimioterapia, cuja observação demonstrou indícios de desmielinização em diferentes regiões cerebrais (Deprez et al., 2012).

É ainda de referir que as alterações na matéria branca permanecem alguns anos após o fim do tratamento. Segundo um estudo longitudinal (Koppelmans et al., 2012), estas alterações ainda podem ser observadas dez anos após o tratamento. Para além disso, foi identificada uma diminuição da integridade da matéria branca nas regiões dos lobos frontais e temporais, bem como no corpo caloso. Estes resultados foram confirmados por outro estudo de neuroimagem, em que se observou uma lesão desmielinizante nas regiões fronto-temporo-parietais (Conroy et al., 2013).

Diversos estudos revelam que, a par das alterações da matéria branca, existe uma diminuição do volume da matéria cinzenta (Koppelmans et al., 2012; Koppelmans et al., 2013; McDonald, Conroy, Smith, West, & Saykin, 2013), nomeadamente no lobo temporal esquerdo, mesencéfalo direito, tálamo esquerdo, cerebelo direito e insula direita (Conroy et al., 2013) e nas regiões cerebrais posteriores. Estas alterações

cerebrais foram relacionadas com um pior desempenho em provas neuropsicológicas, manifestando hipoativação durante a execução das mesmas, persistindo dez anos após o tratamento de quimioterapia (Koppelmans et al., 2013). Neste contexto, McDonald e colegas (2013), evidenciaram que a diminuição da matéria cinzenta, encontrada predominantemente nas regiões frontais, foi associada a queixas em relação às funções executivas. Estas alterações a nível frontal não foram evidenciadas pelos controlos nem pelos doentes oncológicos que receberam apenas tratamento hormonal, indicando a especificidade da quimioterapia no que se refere à redução do volume da matéria cinzenta frontal.

Um estudo de neuroimagem indica ainda que os doentes tratados com quimioterapia apresentam um volume cerebral total mais reduzido em comparação com o grupo de referência, não se tendo observado diferenças no que diz respeito ao volume da matéria branca ou do líquido cefalorraquidiano (Koppelmans et al., 2012).

No que concerne à neuroimagiologia funcional, um estudo com Ressonância Magnética Funcional demonstrou a existência de uma maior ativação da rede atencional associada às regiões fronto-parietais, nos doentes tratados com quimioterapia (Simó et al., 2013).

Paralelamente, outros estudos têm sugerido uma menor ativação cerebral no *precuneus* direito e na circunvolução temporal média esquerda. Estes padrões de hipoativação relacionaram-se com defeitos na memória de trabalho (Conroy et al., 2013; Simó et al., 2013).

Tendo em conta estudos realizados com ratos que receberam quimioterapia, parece existir alterações da neurogénese na zona do hipocampo, estando estas associadas a defeitos de memória. Este estudo indica que a administração do químico pode levar à disfunção do hipocampo, afetando por isso as funções que lhe estão subjacentes, nomeadamente a aprendizagem e a memória. Esta disfunção, segundo os autores, pode dever-se à inibição da neurogénese nesta região cerebral (Yang et al., 2010).

Um estudo realizado com recurso à Eletroencefalografia (EEG) avaliou o P-300 (e.g., marcador do processamento da informação dependente da atenção), em que se concluiu haver uma associação entre a quimioterapia e a diminuição da amplitude (i.e., intensidade da ativação neural) e da latência (i.e., duração da ativação) deste componente eletrofisiológico. Estes dados são consistentes com as alterações de

velocidade de processamento da informação, encontradas em doentes expostos à quimioterapia (Kreukels et al., 2006, citado por Ahles & Saykin, 2007).

Como se pode conferir, através dos resultados dos estudos de neuroimagem acima descritos, existem alterações estruturais e funcionais do cérebro em doentes oncológicos que foram submetidos à quimioterapia. Estas alterações a nível cerebral parecem estar associadas ao desempenho dos doentes em tarefas cognitivas.

Neste sentido, as regiões cerebrais mais comprometidas como resultado da quimioterapia são predominantemente as regiões frontais, cruciais para as funções executivas, memória de trabalho e atenção, funções estas frequentemente alteradas em doentes que recorreram a este tratamento sistémico (McDonald et al., 2013; Silverman, 2007, citado por Koppelmans et al., 2013). Por seu turno, também são evidenciadas alterações da ativação cerebral durante a execução de tarefas cognitivas, bem como a diminuição do volume da matéria cinzenta e da integridade da matéria branca (Koppelmans et al., 2013).

2.5. Implicações na vida da pessoa

O comprometimento cognitivo após a quimioterapia apresenta implicações significativas na vida diária dos doentes. Estes referem ter dificuldade em realizar tarefas do dia-a-dia que anteriormente faziam sem problemas (Boykoff, Moieni & Subramanian, 2009), necessitando de mais tempo para completar as mesmas. Tais dificuldades, nomeadamente ao nível da velocidade de processamento e da atenção, estendem-se às tarefas referentes ao trabalho, que muitas vezes levam os doentes a parar de trabalhar (Von Ah et al., 2013; Boykoff et al., 2009). Para além disso, os doentes relatam sentir mais dificuldade em manter as relações sociais (Boykoff et al., 2009; Von Ah et al., 2013), estando associado um sentimento de frustração relacionado com as falhas de memória e de concentração, que por sua vez são entendidas pelos outros como intencionais.

Alguns estudos que analisam as queixas subjetivas de mulheres com cancro que fizeram quimioterapia reportam queixas relativas a problemas de memória (Von Ah et al., 2013; Boykoff et al., 2009) e à sensação de já não conseguirem realizar as tarefas tão bem como antes, estando mais dependentes de outrem, sentindo-se limitadas na realização de algumas tarefas de responsabilidade (Boykoff et al., 2009).

A par dos problemas a nível cognitivo, social e profissional, são também referidos problemas de auto-estima e auto-confiança resultantes dos defeitos cognitivos (Von Ah et al., 2013).

3. O presente estudo

Apesar de a maioria dos estudos indicar diferenças entre doentes oncológicos expostos à quimioterapia e controlos no que respeita ao desempenho em provas neuropsicológicas, existem outros que não encontraram diferenças entre grupos, não corroborando a hipótese de que a quimioterapia tenha efeitos adversos a nível cognitivo (Jenkins et al., 2006; Mehlsen, Pedersen, Jensen, & Zachariae, 2009; Debess, Riis, Engebjerg, & Ewertz, 2010; Hodgson et al., 2012).

Diversos outros estudos identificam domínios cognitivos onde não se encontram diferenças significativas entre o grupo de doentes oncológicos seguindo quimioterapia e o grupo de controlo, nomeadamente: (1) a velocidade de processamento e o tempo de reação (Castellon et al., 2004); (2) as capacidades espaciais (Tchen et al., 2003, citado por Falletti, et al., 2005; Yamada, Denburg, Beglinger, & Schultz, 2010); (3) a memória e (4) a linguagem (Yamada, et al., 2010), assim como (5) o desempenho em provas como o *Trail Making Test* (TMT) e a Memória de Dígitos (WAIS-III) (Wefel et al. 2004a).

Por outro lado, outros (poucos) estudos concluíram que existem alterações cognitivas, ainda que mínimas, antes do tratamento de quimioterapia ser administrado, tendo sido encontrado stresse oxidativo em mulheres com cancro da mama antes do tratamento (Cimprich, So, Ronis, & Trask, 2005; Ahles & Saykin, 2007; Ahles, et al., 2008). De entre as funções cognitivas prejudicadas nos doentes, antes da quimioterapia (Hermelink et al., 2007), destacam-se os defeitos: (1) de memória verbal (Wefel, Lenzi, Theriault, Davis, & Meyers, 2004a), e não-verbal (Wefel et al., 2004a; Scherling, Collins, MacKenzie, Bielajew, & Smith, 2011); (2) das funções executivas e motoras (Wefel et al., 2004a), (3) de atenção, (4) de velocidade psicomotora e (5) das capacidades visuo-construtivas (Wefel et al., 2004b).

Alguns estudos, realizados antes do tratamento de quimioterapia, foram concretizados após a cirurgia, pelo que os resultados podem encontrar-se enviesados devido aos efeitos da anestesia, uma vez que a mesma pode ter consequências a nível cognitivo (Scherling, et al., 2011). Salienta-se ainda que as alterações encontradas

previamente ao tratamento podem resultar de outros fatores, tais como o próprio processo de doença ou do estado emocional provocado pela notícia do diagnóstico de cancro (Scherling et al., 2011).

Existe ainda um estudo, realizado com doentes que receberam quimioterapia, doentes cardíacos hospitalizados e sujeitos saudáveis, que demonstrou não haver diferenças entre grupos, nem antes nem após o tratamento em questão (Mehlsen et al., 2009).

Perante a controvérsia existente na literatura e atendendo aos estudos inconclusivos em demonstrar que as alterações cognitivas encontradas em doentes oncológicos resultam da quimioterapia, revela-se necessário realizar mais investigações neste sentido. Por isso, na tentativa de compreender melhor os efeitos cognitivos secundários à quimioterapia, este trabalho tem como objetivo verificar se esta população clínica apresenta comprometimento cognitivo após o tratamento antineoplásico em questão, através da comparação com um grupo de controlo. No caso de se verificarem diferenças entre grupos, pretende-se esclarecer quais as funções cognitivas se encontram implicadas.

Assim, e atendendo à tendência geral registada na literatura especializada, espera-se encontrar diferenças de desempenho entre as doentes que fizeram tratamento de quimioterapia e os sujeitos saudáveis em diversas áreas do funcionamento cognitivo. Neste sentido, colocam-se as seguintes hipóteses: (1) as doentes oncológicas estão mais lentificadas do que as mulheres saudáveis; (2) o grupo clínico revela alterações a nível executivo, nomeadamente dificuldades de flexibilidade cognitiva, (3) espera-se, ainda, que não haja diferenças entre grupos no que se refere às capacidades visuo-construtivas.

Método

1. Participantes

Os dois grupos que compõem a amostra do presente estudo são constituídos, cada um, por 35 sujeitos do sexo feminino. O grupo clínico integra mulheres com cancro da mama que foram submetidas a quimioterapia e o grupo de controlo é formado por mulheres saudáveis, sem história de cancro.

As idades das participantes são equivalentes nos dois grupos ($t = -0,04$, $gl = 68$, $p = ,967$), variando entre os 32 e os 67 anos, sendo a média próxima dos 51 anos (Grupo Clínico: $M = 51,51$, $DP = 8,535$; Grupo de Controlo: $M = 51,60$, $DP = 8,483$).

Quanto à escolaridade, ambos os grupos encontram-se perfeitamente equilibrados, sendo cada um constituído por 23 sujeitos do Ensino Básico, nove do Ensino Secundário e três do Ensino Superior.

No que se refere ao estágio de desenvolvimento neoplásico do grupo clínico, 20% encontra-se no estágio II; 54,3% no III e 25,7% no estágio IV do cancro da mama. Neste grupo, onze mulheres recorreram previamente à cirurgia para remoção do tumor, de entre as quais nove fizeram tumorectomia e duas realizaram quadrantectomia.

No que diz respeito ao tratamento sistémico (i.e., quimioterapia), os regimes utilizados foram (1) FEC (5-Fluorouracilo, 500mg; Epirrubicina, 90mg; Ciclofosfamida, 500mg); (2) CMF (Ciclofosfamida, 100 ou 600mg; Metotrexato, 40mg; 5-Fluorouracilo, 600mg) e (3) AC (Andriamicina (Doxorrubicina), 600mg; Ciclofosfamida, 60mg), variando entre três e seis ciclos.

As mulheres que constituem o grupo clínico foram avaliadas pouco tempo após o último dia do ciclo de quimioterapia, variando esse período de tempo entre cinco e 30 dias, com uma média de 18 dias.

Das mulheres que foram convidadas a integrar o grupo clínico, algumas recusaram participar e quatro desistiram da avaliação, pelo que foram excluídas.

As características clínicas do grupo de doentes expostas à quimioterapia encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas das doentes submetidas à quimioterapia

Características	Nº de doentes (%)
Estádio do Cancro	
Estádio II	7 (20,0%)
Estádio III	19 (54,3%)
Estádio IV	9 (25,7%)
Cirurgia	
Com Cirurgia	11 (31,4%)
- Tumorectomia	9 (25,7%)
- Quadrantectomia	2 (5,7%)
Sem Cirurgia	24 (68,6%)
Regime de Quimioterapia	
FEC	10 (28,6%)
CMF	17 (48,6%)
AC	8 (22,9%)
Ciclos de Quimioterapia	
3 e 4 ciclos	16 (45,7%)
5 e 6 ciclos	19 (54,3%)
Tempo após a Quimioterapia (dias)*	M = 17,89; Mín = 5; Máx = 30

Abreviaturas: FEC: 5-Flurouracilo; Epirrubicina; Ciclofosfamida; CMF: Ciclofosfamida; Metotrexato; 5-Flurouracilo; AC: Andriamicina (Doxorrubicina); Ciclofosfamida.

Classificação: Estádio II: tumor até 5 cm, com envolvimento dos gânglios linfáticos ou tumor com mais de 5 cm, sem metástases; Estádio III: tumor com mais de 5 cm, em que há envolvimento dos gânglios linfáticos da axila do lado da mama afetada; Estádio IV: presença de metástases distantes (e.g., fígado, ossos, pulmão).

*tempo desde o último dia do último ciclo de quimioterapia até à data da avaliação neuropsicológica.

CrITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para participar nesta investigação foram: (1) ter idade não superior a 67 anos; (2) ter diagnóstico de Depressão ou de outras perturbações psiquiátricas; (3) ter história de perturbações neurológicas (e.g., Acidente Vascular Cerebral, Traumatismo Crânio-Encefálico, Epilepsia); (4) ter antecedentes de abuso de álcool e drogas; (5) ser iletrado; (6) não falar fluentemente a Língua Portuguesa e (7) ser medicada (i.e., para além da medicação recebida no grupo clínico).

Os critérios de exclusão específicos para as participantes do grupo clínico foram: (1) ter cancro sem ser o da mama e (2) ter realizado outro tratamento antineoplásico para além da quimioterapia e da cirurgia (e.g., radioterapia, hormonoterapia, imunoterapia).

2. Procedimento

A amostra foi avaliada entre Março e Julho de 2013, após o Diretor Clínico da Unidade de Radioterapia do Algarve, Dr. Guy Vieira, e o Presidente do Concelho de Administração da Associação Oncológica do Algarve, Dr. José Alberto Santos Pereira, terem autorizado a realização do presente estudo nas mesmas instituições.

Ambos os grupos foram avaliados quer na Unidade de Radioterapia do Algarve (URA), quer na Associação Oncológica do Algarve (AOA).

No que se refere ao grupo clínico, algumas participantes foram recrutadas através da AOA, quando lá iam pagar as quotas, tornar-se sócias, comprar próteses ou ter consulta de Psicologia. As funcionárias da secretaria perguntavam-lhes se queriam participar, pedindo-lhes que efetuassem o registo numa folha, com o nome, contacto e disponibilidade, de forma a poder marcar uma hora para a avaliação. Outras participantes foram abordadas quando se dirigiam à URA para a primeira consulta (uma vez que na primeira consulta não é feito tratamento de radioterapia). Era-lhes explicado o objetivo do estudo e solicitada a sua participação, referindo que a avaliação demoraria cerca de uma hora.

Às doentes que aceitaram participar, foi-lhes entregue o Consentimento Informado (Anexo I), o qual foi assinado, sendo-lhes garantida a confidencialidade dos dados, prosseguindo-se, de seguida, à avaliação neuropsicológica.

A avaliação começou por uma pequena entrevista, de modo a obter os dados sociodemográficos, assim como informações que permitissem incluir ou excluir participantes do estudo, sendo depois aplicadas as provas neuropsicológicas, com vista à obtenção de uma caracterização abrangente do funcionamento cognitivo das mesmas. A aplicação individual decorreu na sala facultada pela URA. As provas aplicadas encontram-se em anexo (Anexo II), assim como as tabelas descritivas quanto aos critérios de aplicação, de cotação e de padronização utilizados (Anexo III).

No que se refere ao grupo de controlo, as participantes eram acompanhantes das doentes, funcionárias da AOA e da URA, ou pessoas conhecidas que apresentassem as

características necessárias para serem incluídas no estudo. Uma vez que a avaliação é demorada, marcou-se uma hora, de acordo com a disponibilidade da pessoa, tendo sido utilizado o mesmo procedimento e as mesmas provas de avaliação, que o grupo clínico.

Salienta-se ainda que houve o cuidado em emparelhar as participantes do grupo de controlo, de acordo com a idade e escolaridade, no sentido de tornar os grupos comparáveis entre si.

3. Medidas Neuropsicológicas

Para a seleção das provas de avaliação neuropsicológica, recorreu-se, fundamentalmente, a duas fontes: (1) as recomendações da *International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF) (Wefel, Vardy, Ahles, & Schagen, 2011), e (2) as sugestões de Freeman e Broshek (2002), com o objetivo de escolher as provas mais adequadas para a realização deste estudo.

A ICCTF é uma iniciativa que surgiu como forma de otimizar a investigação na área do cancro, nomeadamente no que concerne à dimensão cognitiva associada aos tratamentos antineoplásicos. A equipa de investigadores sugere a avaliação de um conjunto de funções cognitivas, com base nos resultados obtidos por outros estudos, que por sua vez, sustentam que a quimioterapia parece afetar as áreas fronto-subcorticais. Baseada nestes resultados, a ICCTF recomenda a avaliação das funções cognitivas suportadas por estas áreas cerebrais, nomeadamente a memória, a velocidade de processamento e as funções executivas. Apesar de não se ter recorrido aos testes especificamente indicados pela ICCTF (à exceção de um), procurou-se utilizar testes semelhantes aos recomendados, que avaliassem as funções cognitivas sugeridas.

Dos testes recomendados por esta equipa, recorreu-se apenas ao *Trail Making Test* (TMT), tendo em conta os restantes não serem de fácil acesso e não estarem adaptados à população portuguesa. Este teste implica um conjunto de funções cognitivas, tais como a velocidade e a coordenação psicomotora, a pesquisa visual, a capacidade de planeamento, a flexibilidade cognitiva, a atenção e a memória de trabalho (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Crowe, 1998). É composto por duas partes (A e B) que variam em termos de complexidade, ou seja, a parte B envolve processos cognitivos mais complexos do que a parte A (Guadino, Geisler, & Squires, 1995, citados por Crowe, 1998). Neste sentido, enquanto a parte A apenas avalia a pesquisa visual e a velocidade de processamento, a parte B testa a pesquisa visual e funções mais

complexas como a alternância sequencial entre números e letras (i.e., flexibilidade cognitiva) (Crowe, 1998). O TMT foi incluído, neste estudo, com o objetivo de avaliar aspetos das funções executivas, tais como a flexibilidade mental e a capacidade de sequenciação.

Por sua vez, Freeman e Broshek (2002) objetivaram, com o seu estudo, determinar quais os instrumentos de avaliação que apresentam uma maior sensibilidade na identificação dos efeitos da quimioterapia na cognição. Os testes recomendados por estes autores e escolhidos para este estudo foram (1) as Matrizes Progressivas de Raven (MPR), para avaliar o raciocínio abstrato não-verbal (Lezak et al., 2004); (2) o Código, prova de substituição pertencente à WAIS-III, de modo a avaliar a velocidade de processamento da informação (Freeman & Broshek, 2002); (3) a prova da Memória Lógica (WMS-III), para avaliar a capacidade de memória verbal imediata (Lezak et al., 2004) e (4) a fluência verbal, que permite avaliar a produção espontânea de palavras, sob condições restritas (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006), sendo uma medida das funções executivas (Greenaway, Smith, Tangalos, Geda, & Ivnik, 2009, citados por Cavaco et al., 2013a) e uma prova sensível à quimioterapia (Quesnel et al., 2009).

Para além destes, e na necessidade de avaliar outras funções cognitivas, foram seleccionados outros testes, com base noutros estudos realizados com doentes oncológicos, tais como a prova de Memória de Dígitos (WAIS-III), que se encontra dividida em duas tarefas: a ordem direta, que permite avaliar a memória a curto-prazo, (Hebben & Milberg, 2010) e a ordem inversa, que envolve a manipulação mental da informação, avaliando, por isso, a memória de trabalho (Hebben & Milberg, 2010); e a prova de Reprodução Visual (WAIS-III), que tem como objetivo avaliar a memória visual imediata (Lezak et al., 2004).

Aparte dos testes anteriormente mencionados, foram também utilizados mais dois testes que não são normalmente usados na investigação de doentes oncológicos.

Um deles é a cópia do cubo, que é uma prova que avalia as capacidades visuo-construtivas (Lezak et al., 2004) e visuo-espaciais (Palmqvist, Hansson, Minthon, & Londo, 2008). Esta prova encontra-se incluída em baterias de avaliação neuropsicológica, como a Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Apesar de ser sugerida a avaliação das capacidades visuo-construtivas através do teste da *Figura Complexa de Rey-Osterrieth* (Freeman & Broshek, 2002), neste estudo a aplicação desta prova despenderia mais tempo do que a cópia do cubo e tornaria a avaliação mais cansativa. Uma vez que se

pretende, com a presente investigação, perceber quais as funções cognitivas se encontram mantidas nestes doentes e quais as que apresentam defeito como consequência da quimioterapia, é necessária a avaliação dos principais domínios cognitivos e, por isso, as provas não devem ser muito longas, pois acabam por cansar o doente e despendem muito tempo da sua atenção, aumentando as desistências do estudo. É ainda de referir que a cópia do cubo foi cotada de acordo com o método proposto por Fountoulakis e colegas (2011), uma vez que os autores apresentam critérios mais elaborados para a cotação do cubo (i.e., três índices, cujas pontuações totais são de 500, 800 e 100 pontos), sendo mais adequado à população em causa. Os critérios de cotação do cubo do MoCA ou da BLAD são muito superficiais e mais adequados à população idosa e aos quadros demenciais (i.e., 0-1, ou 0-3 pontos, respetivamente).

O outro teste selecionado é a prova de Atenção Visual Externa de Toulouse-Piéron (AVE-TP), que serve para avaliar a atenção e concentração, testando a capacidade dos indivíduos de manterem a atenção focada numa tarefa monótona (i.e., procurar quadrados, durante 10 minutos). Esta prova faculta também os valores do índice de dispersão e do rendimento de trabalho (Pereira, 1971).

Por fim, aplicou-se o Inventário de Depressão de Beck (2ª edição) (BDI-II), com o intuito de avaliar a presença e a gravidade da sintomatologia depressiva (Hebben & Milberg, 2010).

A avaliação neuropsicológica consistiu na aplicação de uma bateria de testes constituída por nove provas e um inventário de depressão, tendo sido cotadas e analisadas, atendendo aos dados normativos para a população portuguesa. As tabelas que se encontram em anexo (Anexo II) descrevem as provas pela ordem de aplicação.

4. Análise Estatística

As provas foram cotadas e os respetivos resultados foram padronizados, sempre que estavam disponíveis os valores normativos do grupo de referência para a população portuguesa.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao programa *SPSS* (Statistical Package for the Social Sciences), versão 20.

A comparação entre os dois grupos de participantes foi feita com o recurso ao teste *t* de Student para amostras independentes, tendo igualmente sido calculadas as medidas da magnitude da diferença entre grupos (*d* de Cohen). Numa segunda análise

para comparação entre grupos, mas desta vez controlando estatisticamente o efeito da sintomatologia depressiva, recorreu-se a uma ANCOVA. Foram ainda calculados coeficientes de correlação de Pearson para avaliar a associação entre as medidas proporcionadas pelas provas aplicadas.

Resultados

1. Resultados da Avaliação Neuropsicológica

De uma forma geral, o grupo clínico revelou um pior desempenho em dez das onze provas neuropsicológicas aplicadas, em comparação às mulheres do grupo de controlo. Nos casos em que as provas utilizadas permitiam calcular resultados padronizados, verifica-se que o grupo de controlo se situa numa faixa de desempenho médio (sempre acima do percentil 50) ou médio superior (acima do percentil 75), enquanto o desempenho do grupo clínico foi sempre inferior ao percentil 50, na maior parte dos casos, situando-se na faixa de desempenho médio inferior (abaixo do percentil 25) (Figura 1).

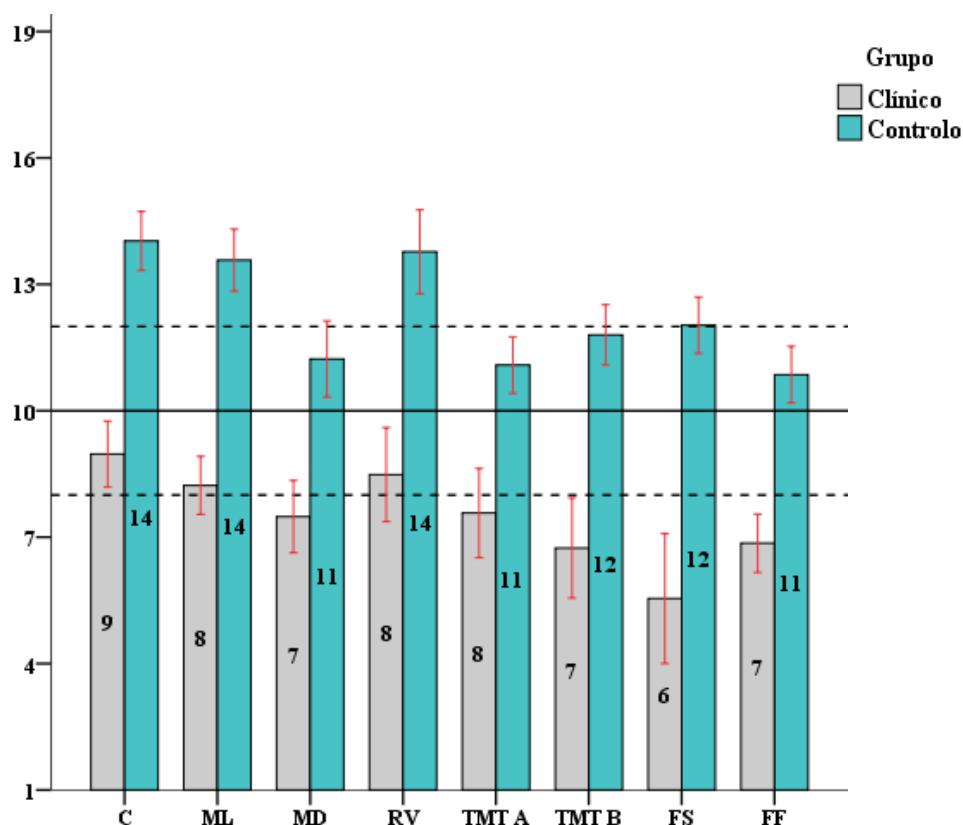


Figura 1: Comparação dos resultados padronizados (1-19), obtidos por ambos os grupos, nas diferentes provas de avaliação neuropsicológica (média \pm intervalo de confiança a 95%).

Abreviaturas: C: Código; ML: Memória Lógica; MD: Memória de Dígitos; RV: Reprodução Visual; TMT: *Trail Making Test*; FS: Fluência Semântica; FF: Fluência Fonológica.

As linhas tracejadas indicam os percentis 25 e 75 da distribuição dos resultados normativos.

Analisa-se, em seguida, de forma detalhada, os resultados dos dois grupos para cada uma das provas aplicadas (Tabelas 5 e 6).

O desempenho nas Matrizes Progressivas de Raven (MPR) foi expresso em termos de percentis, indicando que tanto o grupo clínico como o grupo de controlo se situam dentro da norma relativamente ao seu grupo de referência, tendo apresentado um desempenho que se encontra próximo dos percentis 50 e 60, respetivamente (Tabela 5). Estes resultados sugerem um nível de inteligência médio para ambos os grupos, apesar da diferença verificada ser de magnitude moderada e significativa ($d \approx 0,56$).

No que se refere à prova de *Atenção Visual Externa de Toulouse-Piérton* (AVE-TP), o grupo clínico apresentou significativamente mais omissões e menos acertos do que o grupo de controlo, não havendo diferenças significativas na quantidade de erros dados pelos dois grupos. Estas pontuações díspares referentes ao número de omissões e acertos revelados pelas participantes levaram a diferenças significativas de grande magnitude, entre os grupos, quer nos valores do índice de dispersão ($d = 1,256$), quer no que se refere ao rendimento de trabalho ($d = 2,072$). Desta forma, as mulheres submetidas à quimioterapia apresentaram uma atenção excessivamente dispersa ($ID > 20$), como consequência de o número de omissões corresponder a cerca de um terço dos acertos, acompanhada de um rendimento de trabalho muito lento ($RT < 80$), resultado atribuído ao número reduzido de acertos, tendo sido prejudicado pelo número elevado de omissões. Já as mulheres do grupo de controlo manifestaram uma atenção concentrada ($ID > 150$) e um rendimento de trabalho normal ($RT > 150$) (Tabela 5).

Verificaram-se também diferenças estatisticamente significativas de grande magnitude na prova que avalia a velocidade de processamento de informação, ou seja, o Código ($d = 2,340$): as participantes do grupo de controlo foram significativamente mais rápidas a realizar a prova do que as do grupo clínico, embora o desempenho destas últimas se possa considerar normal, atendendo ao seu grupo de referência (Resultados Padronizados: $M = 8,97$) (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em seis provas de avaliação neuropsicológica – média (M), desvio-padrão (DP), magnitude da diferença (*d* de Cohen) e teste de comparação de médias para amostras independentes (estatística *t* e respetivo valor da significância *p*).

Prova	Grupo Clínico		Grupo Controlo		<i>d</i>	Teste <i>t</i>	
	M	DP	M	DP	Cohen	<i>t</i>	<i>p</i>
Raciocínio Não-Verbal							
MPR							
RB	44,86	5,531	47,69	4,330	0,569	-2,38	,020
Percentis	53,20	14,231	60,97	13,587	0,558	-2,34	,022
AVE-TP							
Nº de acertos	88,91	44,392	166,66	36,072	1,922	-8,04	,000
Nº de erros	2,63	6,678	,66	1,110	0,411	1,72	,089
Nº de omissões	25,26	14,875	13,71	10,385	0,900	3,76	,000
Índice de Dispersão (%)	36,28	30,215	8,85	7,421	1,256	5,22	,000
Rendimento de Trabalho (RB)	63,40	49,247	152,43	35,598	2,072	-8,67	,000
Velocidade de Processamento							
Código (RPAD)	8,97	2,281	14,03	2,036	2,340	-9,78	.000
Memória							
Lógica (RPAD)	8,23	2,001	13,57	2,146	2,573	-10,77	,000
Dígitos (RPAD)	7,49	2,501	11,23	2,624	1,459	-6,11	,000
- Ordem direta (RB)	6,43	1,929	8,89	1,967	1,262	-5,28	,000
- Ordem inversa (RB)	3,43	1,632	5,37	1,800	1,129	-4,73	,000
Reprodução visual (RPAD)	8,49	3,248	13,77	2,891	1,717	-7,19	,000

Abreviaturas: MPR: Matrizes Progressivas de Raven; AVE-TP: Atenção Visual Externa – Toulouse Piéron.

d de Cohen: 0.20: efeito pequeno; 0.50: efeito médio; 0.80: efeito grande

RPAD: Resultados Padronizados (média 10, desvio-padrão 3)

RB: Resultados Brutos

No que respeita às provas que avaliam as funções de memória, as participantes do grupo clínico apresentaram uma pontuação claramente inferior ao grupo de controlo ($d \geq 1,5$), embora o seu desempenho nas provas de Memória Lógica (ML) e Reprodução Visual (RV) se situem no nível médio (Resultados Padronizados: $M = 8,23$; $M = 8,49$, respetivamente). Relativamente à prova de Memória de Dígitos (MD), é possível observar que existem diferenças estatisticamente significativas de grande magnitude ($d = 1,459$) entre os grupos. Constata-se, ainda, que o grupo clínico se situa abaixo do nível médio de desempenho definido pelo grupo de referência dos estudos normativos deste subteste, pertencente à WAIS-III (Resultados Padronizados: $M = 7,49$), revelando, assim, dificuldades na capacidade de retenção a curto-prazo, caracterizada pela

evocação imediata de um número reduzido de dígitos, quer na ordem direta ($M = 6,43$), quer na ordem inversa ($M = 3,43$). Por sua vez, o grupo de controlo revelou uma capacidade de retenção de números superior, em ambas as tarefas incluídas na prova de MD (i.e., ordem direta e ordem inversa), encontrando-se num nível médio de desempenho, tendo em conta o seu grupo de referência (Tabela 5).

O desempenho no *Trail Making Test* (TMT) revela diferenças de grande magnitude entre grupos, tanto na parte A ($d = 1,363$) como na parte B ($d = 1,772$). No entanto, o desempenho das participantes do grupo clínico parece estar mais prejudicado na parte B, encontrando-se claramente abaixo do grupo de referência (Resultado Padronizado: $M = 6,74$). Estes resultados indicam que o grupo clínico demorou mais tempo a realizar ambas as tarefas do TMT, uma vez que a pontuação é estabelecida com base nos segundos despendidos na execução das mesmas (Tabela 6).

De forma a perceber se as participantes apresentam alterações executivas, foram considerados o número e o tipo de erros dados no TMT, onde se verificaram diferenças significativas de grande magnitude, na parte B ($d = 0,964$). Neste sentido, as mulheres do grupo clínico evidenciaram um número de erros claramente superior, significando que esses erros são de natureza perseverativa. 42,9% das participantes deste grupo deu mais do que um erro ao longo da parte B da prova; em comparação, apenas 8,6% das participantes do grupo de controlo deu erros perseverativos. Estes resultados apontam para uma disfunção executiva, tendo em conta a dificuldade do grupo clínico em alternar entre números e letras (Tabela 6).

Quanto às provas de fluência verbal, existem diferenças de grande magnitude, entre grupos, quer na Fluência Semântica (FS) ($d = 1,878$), quer na Fonológica (FF) ($d = 2,012$), em que o grupo clínico apresenta, uma vez mais, um desempenho claramente inferior, face ao grupo de controlo. Mais especificamente, o grupo clínico encontra-se um desvio-padrão e meio abaixo da média do grupo de referência dos estudos de padronização desta prova (Resultado Padronizado: $M = 5,54$), na tarefa semântica, e um desvio-padrão abaixo da média (Resultado Padronizado: $M = 6,86$), na fonológica, indicando algum compromisso relacionado com a geração de palavras, durante um intervalo de tempo fixo (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em três provas de avaliação neuropsicológica e no Inventário de Depressão de Beck – média (M), desvio-padrão (DP), magnitude da diferença (*d* de Cohen) e teste de comparação de médias (estatística *t* e respetivo valor da significância *p*)

Prova	Grupo Clínico		Grupo Controlo		<i>d</i>	Teste <i>t</i>	
	M	DP	M	DP	Cohen	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Trail Making Test</i>							
Parte A (RPAD)	7,57	3,090	11,09	1,946	1,363	-5,69	,000
Parte B (RPAD)	6,74	3,459	11,80	2,084	1,772	-7,41	,000
- N° de Erros	1,46	1,379	0,37	0,808	0,964	4,02	,000
Fluência Verbal							
Semântica							
- N° de palavras	11,83	3,959	20,14	2,992	2,368	-9,91	,000
- RPAD	5,54	4,481	12,03	1,948	1,878	-7,85	,000
-N° de <i>clusters</i>	2,63	1,285	4,23	1,239	1,267	-5,30	,000
- N° de palavras em <i>Cluster</i>	6,91	3,752	13,74	4,468	1,655	-6,924	,000
- Tam. médio do <i>cluster</i>	2,62	1,083	3,22	0,472	0,723	-3,00	,004
- N° de palavras isoladas	4,94	2,930	6,40	3,345	0,464	-1,94	,057
-N° de <i>switches</i>	6,54	2,934	9,63	2,636	1,107	-4,63	,000
Fonológica							
- N° de palavras	5,69	2,471	11,23	2,850	2,077	-8,69	,000
- RPAD	6,86	2,017	10,86	1,958	2,012	-8,42	,000
Cópia do Cubo							
- Índice de defeito (RB)	466,63	85,335	469,57	61,533	0,039	-0,16	,869
- Índice de deformação (RB)	771,91	19,509	776,71	29,950	0,189	-0,79	,430
Sintomatologia Depressiva							
BDI-II (RB)	13,63	8,461	5,03	4,534	1,266	5,30	,000

Abreviaturas: BDI-II: Inventário de Depressão de Beck (2ª edição).

d de Cohen: 0.20: efeito pequeno; 0.50: efeito médio; 0.80: efeito grande

RPAD: Resultados Padronizados (média 10, desvio-padrão 3)

RB: Resultados Brutos

Relativamente à prova de fluência verbal semântica, seguiram-se as sugestões de Troyer e colegas (1998), tendo-se, assim, analisado o número de *clusters* e de *switches* produzidos durante a prova. Verificam-se diferenças estatisticamente significativas e de grande magnitude entre grupos, em quase todos estes parâmetros considerados, tendo o baixo desempenho do grupo clínico resultado da produção de um número menor de *clusters* (M = 2,63 clusters, contra M = 4,23 no grupo de controlo) com dimensões mais reduzidas (M = 2,62 itens por clusters, contra M = 3,22 no grupo de controlo),

observando-se consequentemente, um menor número de *switches* ($M = 6,54$ *switches* contra $M = 9,63$ no grupo de controlo). No entanto, o número de palavras isoladas não é significativamente diferente nos dois grupos, apesar de ser mais alto no grupo controlo (Tabela 6).

No que se refere à avaliação das capacidades visuo-construtivas, não se verificaram diferenças significativas na prova da Cópia do Cubo (CC). Apesar do desempenho do grupo de controlo ser ligeiramente superior, trata-se de uma diferença de magnitude reduzida ($d < 0,2$) e estatisticamente não significativa (Tabela 6).

2. Sintomatologia Depressiva

Através da aplicação do Inventário de Depressão de Beck – 2ª edição (BDI-II), verificou-se que existem diferenças significativas de grande magnitude entre os grupos ($d = 1,266$) (Tabela 6). Assim, da totalidade da amostra, enquanto 82,9% das mulheres do grupo de controlo não revelou sintomatologia depressiva, a mesma situação se verifica apenas em 34,2% do grupo clínico. Consequentemente, a presença do grupo clínico é superior nos restantes níveis de sintomatologia depressiva. Assim, 42,9% das participantes deste grupo apresenta algum tipo de sintomas desta natureza (depressão leve a moderada) e 22,9% apresenta sintomas moderados ou graves de depressão. A Figura 2 apresenta a distribuição dos participantes dos dois grupos atendendo ao nível de sintomatologia depressiva.

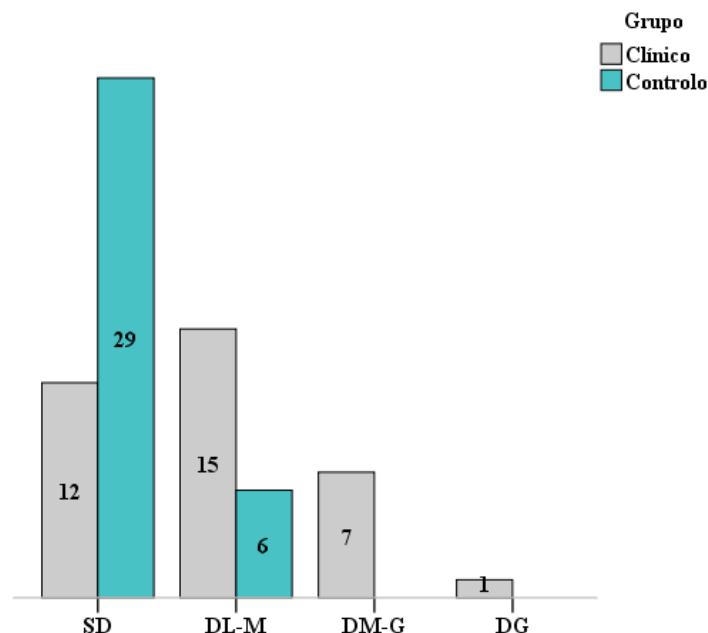


Figura 2: Distribuição da amostra relativamente aos resultados obtidos no BDI-II

Abreviaturas: SD: Sem Depressão; DL-M: Depressão Leve a Moderada; DM-G: Depressão Moderada a Grave; DG: Depressão Grave.

Uma vez que se verificaram diferenças entre grupos no que respeita à presença de sintomatologia depressiva, pode-se especular se a mesma não poderá estar a influenciar as diferenças nos resultados obtidos na avaliação neuropsicológica. Neste sentido, analisou-se a associação entre o desempenho de ambos os grupos nas provas e a sintomatologia depressiva (coeficiente de correlação de *Pearson*). A análise foi feita considerando a amostra total e tendo em conta os dois grupos separadamente.

De uma forma geral, o sinal e valor das correlações obtidas para a amostra total indica que níveis de depressão mais elevados se associam a desempenhos inferiores nas diversas provas (Tabelas 7 e 8). Desta forma, na prova AVE-TP, verifica-se uma correlação negativa com o número de acertos e o rendimento de trabalho, e uma correlação positiva com o número de omissões e o índice de dispersão, indicando que mulheres com sintomatologia depressiva mais grave apresentam pior desempenho na prova. De igual modo, as correlações negativas com as provas de velocidade de processamento, de memória, o TMT e as provas de fluência indicam que a sintomatologia depressiva se associa a um desempenho cognitivo mais reduzido.

Tabela 7: Correlações (*r*) entre seis provas de avaliação neuropsicológica e o Inventário de Depressão de Beck (2ª Edição)

Prova	Amostra Total		Grupo Clínico		Grupo Controlo	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Raciocínio Não-Verbal						
MPR						
RB	,097	,425	,437**	,009	,008	,964
Percentis	,046	,707	,389*	,021	-,030	,866
AVE-TP						
Nº de acertos	-,504**	,000	-,225	,194	-,191	,272
Nº de erros	,013	,917	-,129	,460	-,086	,625
Nº de omissões	,309**	,009	,201	,247	-,130	,455
Índice de Dispersão (%)	,370**	,002	,144	,409	-,085	,626
Rendimento de Trabalho (RB)	-,529**	,000	-,272	,114	-,155	,375
Velocidade de Processamento						
Código (RPAD)	-,389**	,001	,071	,685	-,003	,985
Memória						
Lógica (RPAD)	-,492**	,000	-,202	,246	-,005	,978
Dígitos (RPAD)	-,469**	,000	-,125	,476	-,413*	,014
- Ordem direta (RB)	-,415**	,000	-,176	,313	-,197	,255
- Ordem inversa (RB)	-,366**	,002	,001	,994	-,383*	,023
Reprodução visual (RPAD)	-,478**	,000	-,219	,206	-,157	,369

Abreviaturas: MPR: Matrizes Progressivas de Raven; AVE-TP: Atenção Visual Externa – Toulouse Piéron.

RPAD: Resultados Padronizados (média 10, desvio-padrão 3)

RB: Resultados Brutos

**Correlação significativa ao nível 0.01

*Correlação significativa ao nível 0.05

No entanto, se as correlações são significativas e de magnitude moderada quando se considera a amostra total, a sua intensidade tende a diminuir consideravelmente quando a análise é feita dentro de cada subamostra (Tabelas 7 e 8). Desta forma, o efeito da depressão no desempenho não se parece manifestar significativamente dentro de cada grupo. Exceções a assinalar a este padrão geral de resultados: correlações negativas significativas com a prova de memória de dígitos no grupo de controlo (possivelmente por neste grupo os níveis de depressão afetarem negativamente o desempenho na repetição de dígitos por ordem inversa) e com o índice de deformação da prova Cópia do Cubo também no grupo de controlo; e correlações positivas com o número de erros cometidos pelo grupo de controlo na parte B do TMT;

com o tamanho dos *clusters* na prova de fluência verbal semântica do grupo clínico (participantes mais deprimidos fazem *clusters* de maiores dimensões) e, estranhamente, com o desempenho também do grupo clínico na prova MPR.

Tabela 8: Correlações (*r*) entre 3 provas de avaliação neuropsicológica e o Inventário de Depressão de Beck (2ª Edição)

Prova	Amostra Total		Grupo Clínico		Grupo Controlo	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Trail Making Test</i>						
Parte A (RPAD)	-,387**	,001	-,093	,596	-,180	,300
Parte B (RPAD)	-,263*	,028	-,157	,366	,156	,370
- Nº de erros	,267*	,026	-,071	,686	,391*	,020
Fluência Verbal						
Semântica						
- Nº de palavras	-,371**	,002	,241	,163	-,304	,076
- RPAD	-,304*	,011	,175	,314	-,150	,390
-Nº de <i>clusters</i>	-,278*	,020	,171	,326	-,268	,119
- Nº de palavras em <i>cluster</i>	-,299*	,012	,316	,065	-,284	,098
- Tam. médio do <i>cluster</i>	,013	,915	,347*	,041	-,159	,363
- Nº de palavras isoladas	-,130	,283	-,079	,651	,108	,538
-Nº de <i>switches</i>	-,267*	,026	-,009	,957	,011	,951
Fonológica						
- Nº de palavras	-,504**	,000	-,168	,336	-,269	,118
- RPAD	-,512**	,000	-,251	,145	-,165	,343
Cópia do Cubo						
- Índice de defeito (RB)	-,037	,760	,017	,922	-,158	,365
- Índice de deformação (RB)	-,072	,554	,233	,179	-,344*	,043

Abreviaturas: BDI-II: Inventário de Depressão de Beck (2ª edição).

RPAD: Resultados Padronizados (média 10, desvio-padrão 3)

RB: Resultados Brutos

**Correlação significativa ao nível 0.01

*Correlação significativa ao nível 0.05

O contraste entre o número de correlações significativas quando se faz a análise na amostra total e por grupo, conjuntamente com o facto de as correlações significativas na amostra total dizerem respeito unicamente às variáveis em que existem diferenças significativas de desempenho entre grupos, permite questionar o possível efeito negativo da sintomatologia depressiva no desempenho cognitivo das participantes.

Assim, para esclarecer o papel da sintomatologia depressiva nos resultados que temos vindo a discutir, realizou-se a Análise da Covariância (ANCOVA), de modo a controlar o efeito, eventualmente espúrio, da depressão nos resultados (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em quatro provas de avaliação neuropsicológica, após controlar o efeito da sintomatologia depressiva – médias ajustadas (M-A), magnitude da diferença (*d* de Cohen) e teste de comparação de médias para amostras independentes (efeito do grupo na ANCOVA e respetivo valor da significância *p*).

Prova	Grupo Clínico M-aj	Grupo Controlo M-aj	<i>d</i> de Cohen	ANCOVA <i>F</i>	<i>p</i>
Raciocínio Não-Verbal – MPR					
Nº de acertos (RB)	43,90	48,65	0,956	12,31	,001
Percentis	51,10	63,08	0,860	9,59	,003
AVE-TP					
Nº de acertos	94,31	161,26	1,655	34,99	,000
Nº de erros	2,99	0,30	0,562	3,91	,052
Nº de omissões	24,36	14,61	0,760	7,14	,009
Índice de Dispersão (%)	34,69	10,43	1,102	15,04	,000
Rendimento de Trabalho (RB)	69,85	145,98	1,771	40,58	,000
Velocidade de Processamento					
Código (RPAD)	8,91	14,09	2,396	70,23	,000
Memória					
Lógica (RPAD)	8,39	13,41	2,419	72,52	,000
Dígitos (RPAD)	7,84	10,88	1,185	17,98	,000
- Ordem direta (RB)	6,64	8,67	1,039	13,60	,000
- Ordem inversa (RB)	3,57	5,23	1,030	11,49	,001
Reprodução visual (RPAD)	8,86	13,39	1,474	27,54	,000

Abreviaturas: MPR: Matrizes Progressivas de Raven; AVE-TP: Atenção Visual Externa – Toulouse Piéron.

d de Cohen: 0.20: efeito pequeno; 0.50: efeito médio; 0.80: efeito grande

RPAD: Resultados Padronizados (média 10, desvio-padrão 3)

RB: Resultados Brutos

Tabela 10: Comparação dos resultados obtidos por ambos os grupos em quatro provas de avaliação neuropsicológica, após controlar o efeito da sintomatologia depressiva – médias ajustadas (M-A), magnitude da diferença (d de Cohen) e teste de comparação de médias para amostras independentes (efeito do grupo na ANCOVA e respetivo valor da significância p).

Prova	Grupo Clínico	Grupo Controle	<i>d</i>	ANCOVA	
	Média Ajustada	Média Ajustada	Cohen	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>Trail Making Test</i>					
Parte A (RPAD)	7,759	10,898	1,215	18,28	,000
Parte B (RPAD)	6,459	12,084	1,969	48,56	,000
- N° de Erros	1,429	,400	,910	10,14	,002
Fluência Verbal					
Semântica					
-N° de palavras	11,644	20,328	2,474	75,25	,000
- RPAD	5,294	12,277	2,021	50,49	,000
- N° de <i>clusters</i>	2,612	4,245	1,293	20,43	,000
- N° de palavras em <i>cluster</i>	6,72	13,94	1,751	37,66	,000
- Tam. médio do <i>cluster</i>	2,492	3,357	1,035	13,95	,000
- N° de palavras isoladas	4,958	6,385	0,453	2,51	,118
- N° de <i>switches</i>	6,548	9,624	1,102	14,84	,000
Fonológica					
- N° de palavras	6,011	10,903	1,834	42,63	,000
- RPAD	7,126	10,589	1,742	38,81	,000
Cópia do Cubo					
- Índice de defeito (RB)	468,100	468,100	0	,000	1,000
- Índice de deformação (RB)	772,300	776,329	,159	0,31	,579

d de Cohen: 0.20: efeito pequeno; 0.50: efeito médio; 0.80: efeito grande

PAD: Resultados Padronizados (média 10, desvio-padrão 3)

B: Resultados Brutos

A ANCOVA corroborou os resultados obtidos com a análise através do teste t de Student que se apresentou nas Tabelas 5 e 6. O facto de se compararem as médias dos dois grupos considerando o nível de sintomatologia depressiva como co-variável afeta minimamente os níveis de significância anteriormente obtidos. Também os valores de d de Cohen, agora calculado com base nas médias ajustadas (ao efeito da depressão), mostram apenas pequenas oscilações face aos previamente calculados sem controlo da depressão. De uma forma geral, os valores de d tendem a decrescer ligeiramente, sugerindo que a presença de sintomas depressivos pode realmente afetar o desempenho,

mas esse efeito é mínimo e estatisticamente negligenciável. Assim, a ANCOVA sugere que as diferenças encontradas entre grupos nas provas neuropsicológicas não podem ser explicadas pela maior incidência da sintomatologia depressiva no grupo clínico.

Discussão

Estudos longitudinais recentes têm vindo a demonstrar que os doentes oncológicos expostos à quimioterapia apresentam uma diminuição no desempenho em algumas provas neuropsicológicas após o tratamento, comparativamente aos grupos de controlo (Quesnel et al., 2009; Ahles et al., 2010). Por sua vez, existem estudos que não evidenciam diferenças entre grupos relativamente à avaliação neuropsicológica (Jenkins et al., 2006; Mehlsen et al., 2009; Debess et al., 2010; Hodgson et al., 2012), gerando alguma incoerência em afirmar que existe um comprometimento cognitivo subjacente a este tratamento para o cancro.

No entanto, apesar da controvérsia existente sobre o assunto, os resultados do presente estudo vão ao encontro de investigações anteriores (Brezden, Phillips, Abdollell, Bunston, & Tannock, 2000; Ahles et al., 2002; Wefel et al., 2004a), corroborando a hipótese geral inicialmente formulada de que os doentes oncológicos submetidos à quimioterapia apresentam, de facto, um pior desempenho cognitivo, comparativamente a controlos saudáveis.

Este défice no desempenho manifestou-se nas diferentes funções cognitivas avaliadas pelas provas de avaliação neuropsicológica escolhidas para esta investigação.

Relativamente às Matrizes Progressivas de Raven, o desempenho das participantes situa-se entre os percentis 50 e 60, valores que remetem para o nível de inteligência não-verbal normal. Desta forma, e apesar de haver diferenças moderadas e significativas entre os dois grupos, as participantes do grupo clínico parecem apresentar um nível de inteligência congruente com o seu grupo de referência, não tendo sido especialmente afetado pela quimioterapia.

No que se refere à velocidade de processamento da informação, a maioria dos estudos são consensuais no sentido de demonstrarem alterações neste nível de funcionamento cognitivo em doentes expostos à quimioterapia (Kreukels et al., 2008; Kvale et al., 2010), e isso também se verificou no presente estudo. De facto, as mulheres saudáveis revelaram uma maior eficiência na realização da prova, em comparação com o grupo clínico, cujo desempenho, além do mais, se situou abaixo da média do grupo de referência. De acordo com Lezak e colegas (2004), a prova do Código é a prova da WAIS-III mais sensível a lesão cerebral, na medida em que deteta defeito cognitivo, mesmo no caso de alterações cerebrais mínimas. Desta forma, parece que o facto de se

ser doente oncológica submetida a quimioterapia acarreta lentificação ao nível do processamento da informação, confirmando assim a hipótese inicialmente formulada.

É de referir que esta lentificação cognitiva pode comprometer o desempenho dos doentes noutras provas neuropsicológicas que envolvam o fator tempo (Kreukels et al., 2008). Por isso, resultados pobres, obtidos em provas cronometradas, podem dever-se a uma baixa velocidade de processamento e não a um defeito cognitivo específico. Assim sendo, o desempenho do grupo clínico, no TMT, na AVE-TP ou nas provas de fluência verbal – todas elas provas cronometradas – pode dever-se à lentificação em processar a informação e não necessariamente a defeito executivo, de flexibilidade cognitiva ou de atenção. Neste sentido, seria importante que em estudos futuros se tenha em consideração a questão do tempo de execução das provas, no sentido de evitar dificuldades de interpretação de resultados. Uma forma de superar esta questão é a utilização de provas neuropsicológicas que não sejam cronometradas nem que apresentem tempo limite.

No que se refere às capacidades atencionais, foi possível verificar diferenças significativas entre grupos, quer no índice de dispersão, quer no rendimento de trabalho, indicando que o grupo clínico apresenta uma atenção dispersa e mais lenta, em comparação com o grupo de controlo. Enquanto o baixo rendimento do grupo clínico se pode parcialmente explicar por uma menor velocidade de processamento (correlação da velocidade de processamento com o Rendimento de Trabalho $r = ,44$, $p = ,009$ e com o Número de Acertos: $r = ,50$, $p = ,002$), o mesmo já não se pode dizer da sua maior dispersão, resultante de um grande número de omissões cometidas, o que sugere alguma distração na procura dos símbolos, indício de uma atenção voluntária dispersa. Estes resultados estão de acordo com um estudo anterior que também demonstrou que estas capacidades atencionais se encontram prejudicadas, como consequência da quimioterapia (Hurria et al., 2006).

Os resultados do presente estudo revelaram também alterações nos testes que avaliam as funções executivas, nomeadamente o TMT e as provas de fluência verbal semântica e fonológica.

Os resultados do TMT indicam diferenças entre grupos quanto ao tempo de execução das tarefas, tendo o grupo clínico realizado a prova mais lentamente do que o grupo de controlo, o que pode sugerir uma baixa velocidade de processamento da informação. Salienta-se ainda que o grupo clínico demorou significativamente mais tempo a realizar o TMT B ($M = 174,26$ segundos), em relação ao TMT A ($M = 70,49$

segundos), do que o grupo de controlo ($M = 86,09$ segundos e $M = 43,77$ segundos, respetivamente). De acordo com Lezak e colegas (2004), quando o desempenho na parte B é consideravelmente mais lento do que na parte A, pode ser sugestivo de uma disfunção executiva. Na mesma perspetiva, outros autores referem que as pontuações da parte B são altamente sensíveis aos defeitos de flexibilidade cognitiva, estando também significativamente correlacionadas com os erros perseverativos do *Wisconsin Card Sorting Test* (Kornte et al., 2002, citados por Lezak et al., 2004).

Embora um mau desempenho no TMT sugira a presença de disfunção cognitiva (Crowe, 1998), não especifica que função cognitiva se encontra prejudicada, dificultando, assim a interpretação dos resultados. Neste sentido, apesar de algumas investigações realizadas com doentes oncológicos terem recorrido ao TMT para avaliar unicamente a velocidade de processamento da informação (Mehlsen et al., 2009; Reid-Arndt et al., 2010), recorreu-se a esta prova, neste estudo, com o objetivo de avaliar funções cognitivas mais complexas (e.g., flexibilidade cognitiva). Assim, como forma de distinguir entre as alterações relacionadas com a velocidade de processamento e possíveis defeitos executivos, para além da cotação final feita com base no tempo despendido na realização da prova, registou-se informação adicional, nomeadamente o número e o tipo de erros [i.e., impulsivos ou perseverativos (Lezak, 1989, citado por Lezak et al., 2004)] cometidos pelas participantes.

Relativamente ao número e tipo de erros dados pelas participantes, na parte A, ambos os grupos obtiveram resultados semelhantes.

Já na parte B, são evidentes diferenças estatisticamente significativas, entre grupos. Esmiuçando estes resultados, o grupo clínico apresentou mais erros perseverativos ($M = 15$) e impulsivos ($M = 9$) do que o grupo de controlo ($M = 3$ e $M = 5$, respetivamente). Embora os erros impulsivos possam estar relacionados com a pressão do tempo (uma vez que, na consigne, se alerta os participantes para realizarem a prova “o mais depressa que conseguirem”), a marcada presença de erros de perseveração no grupo clínico sugere que, para além dos defeitos de velocidade de processamento, existe neste grupo um défice ao nível das funções cognitivas mais complexas, uma vez que a perseveração é uma característica de disfunção frontal (Lezak et al., 2004).

Relativamente aos testes de fluência verbal semântica e fonológica, o grupo clínico apresenta defeito em ambas as tarefas, estando o desempenho geral na primeira prova mais prejudicado do que na segunda. Resultados similares são evidentes noutros

estudos (Quesnel et al., 2009; Hermelink et al., 2007). Segundo Quesnel e colegas (2009), a quimioterapia parece ter um efeito específico nas funções de fluência verbal, evidenciando-se a produção de um menor número de palavras por parte dos doentes tratados com quimioterapia, face àqueles que recorreram apenas ao tratamento local (i.e., radioterapia).

Verifica-se uma correlação positiva significativa entre o número de palavras produzidas pelas participantes e a prova do código, quer na prova de fluência verbal semântica ($r = ,71$, $P = ,000$) quer na fonológica ($r = ,69$; $p = ,000$). Estas correlações sugerem que as participantes mais rápidas produzem mais palavras, estando a velocidade de processamento associada a uma maior fluência verbal, pelo que o baixo desempenho do grupo clínico nas provas de fluência verbal poderá dever-se a um eventual défice na velocidade de processamento.

Para melhor esclarecer este ponto, decidiu-se, neste estudo, também considerar, para além do número total de palavras produzidas, os diversos parâmetros que caracterizam o tipo de estratégia - *clustering* ou *switching* (Troyer et al., 1998) – usada pelas participantes para realizar a prova de fluência verbal semântica: número e dimensão média dos *clusters*, número de palavras isoladas e de *switches*. Estes indicadores permitem ir além da questão da fluência e perceber se os doentes submetidos à quimioterapia apresentam dificuldades ao nível das funções executivas (e.g., flexibilidade mental) e da capacidade de memória semântica. Neste sentido, verificou-se não só uma produção de *clusters* mais reduzidos e em menor quantidade, mas também um menor número de *switches*, pelas doentes oncológicas expostas à quimioterapia, em comparação com as mulheres do grupo de controlo.

Embora as diferenças em quase todos os parâmetros de análise da prova de fluência semântica sugiram que o grupo clínico difere do grupo de controlo, não em termos qualitativos mas em termos quantitativos (um desempenho sistematicamente menos fluente), também é verdade que se relativizarmos esses parâmetros face ao número total de palavras produzidas se verifica que a percentagem de palavras em *cluster* é maior no grupo de controlo (aproximadamente 68% da produção total) do que no grupo clínico (aproximadamente 58%), e que a percentagem de *switches* é inferior no grupo de controlo (48% contra 55% no grupo clínico). No seu conjunto, estes resultados sugerem que as participantes submetidas à quimioterapia tendem a investir menos na estratégia de *clustering*, mudando mais frequentemente entre *clusters* na tentativa de otimizar o seu desempenho na prova. Isto poderá indiciar problemas ao nível do acesso

à memória semântica (uma vez que o agrupamento de palavras em *cluster* implica processos de memória que permitem organizar a informação) ou com a velocidade de processamento da informação (neste caso, a busca de informação dentro de uma categoria semântica).

Quanto às funções mnésicas, verificaram-se diferenças de grande magnitude entre grupos nos três tipos de memória avaliados.

No que se refere às provas de memória episódica verbal e visual imediata, o grupo clínico apresentou maiores dificuldades em reter informação a curto-prazo, do que o grupo de controlo. No entanto, uma vez que não se situa um desvio-padrão abaixo da média das normas de referência, não se pode considerar defeito cognitivo ao nível das modalidades verbal e visual da memória. Estes resultados são suportados por outros estudos, em que se verificaram piores desempenhos em provas de memória visual (Jansen et al., 2005b; Castellon et al., 2004) e verbal (Castellon et al., 2004).

Por sua vez, a memória de dígitos parece ser o tipo de memória mais prejudicado (atendendo às normas do grupo de referência, o desempenho do grupo clínico situa-se na zona inferior da faixa de desempenho normal), sugerindo que o grupo clínico revela uma menor aptidão em reter informação a curto-prazo, acompanhada de uma menor capacidade de evocação imediata de números.

Curiosamente, nesta prova, a diferença face ao grupo de controlo é mais reduzida ($d = 1,459$), do que os outros dois tipos de memória. Não parece haver desempenho diferencial nas duas componentes da prova, tendo-se verificado que o grupo clínico evocou claramente menos dígitos, tanto na ordem direta ($M = 6,43$ dígitos, contra $M = 8,89$ dígitos, no grupo de controlo), como na ordem inversa ($M = 3,43$ dígitos, contra $M = 5,37$ dígitos, no grupo de controlo).

Se atendermos às recomendações de Lezak et al. (2004)¹, apesar de o grupo de controlo ter evocado consideravelmente mais dígitos na ordem direta que o grupo clínico, ambos os grupos encontram-se dentro dos limites normais, nesta prova. Já no que se refere à ordem inversa, as mulheres do grupo clínico situam-se no limite (i.e.,

¹ Para esta autora, a evocação direta de seis ou mais dígitos é considerada normal, enquanto a evocação de cinco dígitos é marginal, de quatro *borderline* e de três já é considerada defeito cognitivo. De igual modo, no que se refere à evocação na ordem inversa, e segundo Botwinick e Storandt (1974, citado por Lezak et al., 2004), o normal corresponde à evocação de quatro a cinco dígitos, três refere-se a um valor considerado *borderline* e dois indicam defeito.

três dígitos), indicando uma capacidade reduzida de memória de trabalho, enquanto as mulheres saudáveis encontram-se nos parâmetros normais.

Estas diferenças em relação ao desempenho das doentes na prova de memória de trabalho (i.e., *digit-span* na ordem inversa) são suportadas por outros estudos (Jansen, Miaskowski, Dodd, & Dowling, 2005a; Collins, Mackenzie¹, Stewart, Bielajew, & Verma, 2009). Neste sentido, importa referir que, segundo Stewart e colegas (2008), as provas que avaliam a memória de trabalho são especialmente sensíveis à quimioterapia, tendo sido demonstrado, num estudo de neuroimagem, um padrão de ativação cerebral difusa, em doentes que fizeram o tratamento em questão, durante a realização de tarefas que implicam a memória de trabalho (Saykin, McDonald, Ahles, et al., 2006, citados por Stewart et al., 2008).

Apesar de a maioria das provas neuropsicológicas aplicadas terem revelado alterações, na cópia do cubo, aplicada com o intuito de avaliar as capacidades visuo-construtivas e visuo-espaciais, ambos os grupos obtiveram um desempenho semelhante. A ausência de alterações nesta prova pode ser explicada de acordo com as conclusões de Schagen e colegas (2002). Estes autores referem que os defeitos cognitivos observados em doentes expostos à quimioterapia sugerem um padrão cognitivo comumente encontrado em doentes com lesões cerebrais difusas, como é o caso dos Traumatismos Crânio-Encefálicos (TCE). Neste sentido, segundo a mesma fonte, as provas neuropsicológicas que avaliam funções cognitivas mais específicas (e.g., capacidades visuo-espaciais) não parecem apresentar alterações.

De um modo geral, os resultados deste estudo revelam alterações nas funções cognitivas dependentes do lobo frontal, nomeadamente na flexibilidade cognitiva, a memória de trabalho e processos atencionais. De acordo com Baeta e Silvestre (2005), as provas que avaliam estas funções, designadamente o TMT (Segalowitz, Unsal & Dywan, 1992, citados por Lezak et al., 2004), a prova de memória de dígitos (ordem inversa) e a prova de AVE-TP, parecem ser especialmente sensíveis a alterações do lobo frontal, área cerebral afetada em doentes expostos à quimioterapia (McDonald et al., 2013).

Na presente investigação, houve o cuidado de selecionar doentes oncológicas que não tenham feito outro tipo de tratamento antineoplásico (à exceção da cirurgia), como forma de garantir uma menor ambiguidade na interpretação dos resultados. Das participantes do grupo clínico, apenas onze fizeram cirurgia para remoção do tumor, havendo a possibilidade de os resultados obtidos por estas se encontrarem mediados

pelos efeitos da anestesia geral, a que são submetidas no contexto cirúrgico antineoplásico. Neste âmbito, algumas investigações revelam que as mulheres com cancro da mama que fizeram cirurgia e radioterapia (não tendo recebido qualquer tipo de tratamento sistémico) apresentam um desempenho semelhante aos controlos saudáveis (i.e., dados normativos de acordo com a idade e escolaridade), ressaltando a improbabilidade de os defeitos cognitivos encontrados se deverem a estes tratamentos (van Dam et al., 1998; Schagen et al., 1999).

A par da possível influência de outros tratamentos para o cancro (e.g., cirurgia, radioterapia) no desempenho cognitivo, existem outros fatores que podem influenciar o desempenho destes doentes, bem como as queixas subjetivas referidas pelos mesmos (Nelson & Suls, 2013), podendo levar a dificuldades de interpretação. Neste sentido, é de considerar potenciais mediadores emocionais, tais como a fadiga, a ansiedade e a depressão (Stewart et al., 2008; Vearncombe, Rolfe, Wright, Pachana, Andrew, & Beadle, 2009, citados por Argyriou et al., 2011; Nelson & Suls, 2013) que, por sua vez, são fenómenos frequentes entre muitas mulheres com cancro da mama, antes e depois dos tratamentos (Van Esch, Roukema, Ernst, Nieuwenhuijzen, & De Vries, 2012).

Uma vez que o cancro é uma doença com elevadas taxas de mortalidade (Ferlay, et al., 2013), que muitas vezes é encarada como “uma sentença de morte” e associada a tratamentos com efeitos secundários desagradáveis, a sintomatologia depressiva é uma realidade bastante frequente entre esta população clínica, devendo ser tida em consideração aquando da avaliação neuropsicológica. No presente estudo, a sintomatologia depressiva foi avaliada através do Inventário de Depressão de Beck – 2ª edição (BDI-II), no qual se verificaram diferenças entre grupos. Das participantes do grupo clínico que revelaram alguma sintomatologia depressiva, a maioria (43%) apresentou índices de depressão leve a moderada e 23% moderada ou mesmo grave; em comparação, apenas uma pequena percentagem de mulheres do grupo de controlo (17%) apresentou sintomatologia depressiva indicadora de depressão leve a moderada.

Estas diferenças podem ter contribuído para o mau desempenho do grupo clínico nas provas aplicadas, na medida em que a depressão está associada a defeitos cognitivos (Mayberg, 2002; Walsh & Darby, 1999, citados por Lezak et al., 2004), tais como defeitos de atenção, de velocidade de processamento (Brand & Jolles, 1997; King & Caine, 1996; Christensen, 1997, citados por Lezak et al., 2004), de memória verbal e visuo-espacial (Brand & Jolles, 1987; Otto, 1994; Richards & Ruff, 1989, citados por

Lezak et al., 2004). No entanto, há que considerar dois aspetos importantes, relativamente ao presente estudo: (1) muitas das mulheres que demonstraram um mau desempenho nas provas não revelaram sintomatologia depressiva e (2) no caso das mulheres que apresentaram sintomatologia depressiva, o grau desses sintomas não é muito elevado, pelo que é pouco provável que estes tenham influenciado os resultados.

Na verdade, a análise de covariância, em que se avaliou o desempenho dos grupos nas diferentes provas, controlando estatisticamente o efeito da sintomatologia depressiva, permitiu constatar que as diferenças entre grupos se mantinham, com claro prejuízo das participantes que receberam quimioterapia.

Esta conclusão pode ser corroborada por Shilling e Jenkins (2006, citados por Weis et al., 2009), que sugeriram, no seu estudo, que a depressão compromete o desempenho das tarefas diárias mas não interferindo diretamente nos resultados obtidos em situação de teste.

Outras variáveis que não foram avaliadas no presente estudo e que são potenciais mediadores do desempenho em provas neuropsicológicas – nomeadamente a ansiedade, a fadiga ou as queixas subjetivas – podem eventualmente estar associadas às diferenças entre grupos pois é expectável que o grupo clínico esteja naturalmente mais ansioso e mais fatigado. No entanto, o efeito destas variáveis nem sempre é claro. Por exemplo, a ansiedade pode levar ao mau desempenho em provas de memória episódica e funções executivas, mas não em provas de velocidade motora ou de fluência verbal (Airaksinen, Larsson & Forsell, 2005). Por outro lado, no que se refere à fadiga, embora esta esteja relacionada com alterações cognitivas, nomeadamente defeitos de memória de trabalho e baixa velocidade de processamento da informação (Marshall, Forstot, Callies, Peterson, & Schenck, 1997), um estudo realizado com doentes oncológicos sugere não haver diferenças no desempenho cognitivo entre os sujeitos que apresentam sintomas de fadiga e aqueles que não apresentam este tipo de sintomatologia (Servaes, Verhagen, & Bleijenbergh, 2002). Também as queixas subjetivas de defeitos cognitivos referidas pelos doentes oncológicos não têm sido consideradas variáveis associadas ao desempenho de provas neuropsicológicas. De facto, van Dam e colegas (1998) concluíram, no seu estudo, que as queixas cognitivas se encontravam mais provavelmente associadas às condições emocionais (i.e., ansiedade, depressão e fadiga) do que ao desempenho cognitivo *per se* (Castellon et al., 2004).

Em síntese, segundo Ahles e Saykin (2007), o estado emocional dos doentes não é considerado um mediador significativo entre a quimioterapia e o comprometimento

cognitivo evidenciado. O mesmo autor refere que as alterações cognitivas apresentadas pelos doentes mantêm-se após o controlo estatístico da fadiga e de variáveis psicológicas, como a depressão e a ansiedade, bem como através do estudo de doentes que não apresentam estes sintomas.

Tal como todos os estudos, este apresenta também diversas limitações. Em primeiro lugar, destaca-se a ausência de, pelo menos, mais um grupo de controlo (e.g., doentes oncológicos que tenham feito apenas radioterapia; ou doentes oncológicos que não tenham feito qualquer tipo de tratamento antineoplásico), além do grupo de sujeitos saudáveis. A inclusão de um grupo de controlo, composto por doentes com cancro, tratados apenas com radioterapia (ou outro tratamento), permite perceber se a quimioterapia tem efeitos específicos no funcionamento cognitivo. Por sua vez, a comparação dos doentes submetidos à quimioterapia com doentes oncológicos que não tenham sido submetidos a qualquer terapia pode clarificar se as alterações encontradas se devem à própria doença. Sugere-se, por isso, a inclusão de mais grupos de controlo, recomendação esta também efetuada pelo *International Cognition and Cancer Task Force* (Wefel et al., 2011).

Em segundo lugar, a dimensão da bateria de testes utilizada fez com que algumas funções cognitivas ficassem por avaliar, como é o caso da linguagem, das funções perceptivas, da capacidade de inibição e da memória verbal e visual diferida. Sugere-se, por isso, o recurso a provas menos extensas, evitando adicionalmente as desistências do estudo, assim como o cansaço das participantes. Salienta-se, ainda, que deveriam ter sido aplicadas provas que avaliassem a presença de ansiedade e fadiga, no sentido de evitar dificuldades de interpretação relacionadas com estes mediadores do desempenho.

Outra limitação prende-se com o facto de não terem sido despistadas eventuais alterações cognitivas decorrentes de processos demenciais ou de Défice Cognitivo Ligeiro (DCL), considerando que algumas participantes deste estudo apresentam idades superiores a 60 anos. Sugere-se que estudos futuros tenham em conta esta questão e recorram a um teste breve de avaliação cognitiva (e.g., *Mini Mental State Examination* ou *Montreal Cognitive Assessment*), como forma de despistar alterações cognitivas resultantes de outros fatores, que não a quimioterapia.

Considerando que não é claro se o local do cancro se encontra relacionado com defeitos cognitivos (i.e., uma vez que a maioria dos estudos é realizada com doentes com cancro da mama) (Hodgson et al., 2013), a presente investigação recorreu apenas a

mulheres com cancro da mama. Estudos futuros devem avaliar e comparar sujeitos com outro tipo de neoplasia (e.g., pulmão, colo do útero, pele), de forma a perceber se as alterações cognitivas diferem muito em função do local do cancro.

Tendo em conta que a presente investigação teve de ser realizada num espaço de tempo limitado, não foi possível fazer um estudo longitudinal, que abrangesse uma avaliação antes, durante e depois do tratamento. Este tipo de estudo é, obviamente, mais válido, uma vez que permite compreender as alterações cognitivas em várias fases, não só do processo de doença, mas também relativas ao tratamento.

Apesar das limitações, o presente estudo contribui para o debate em torno dos défices cognitivos associados à quimioterapia em doentes oncológicos. Refira-se que o grupo clínico foi minuciosamente emparelhado com o grupo de controlo ao nível idade, género e escolaridade, permitindo, desta forma, um *design* metodológico apropriado para detetar alterações cognitivas associadas ao tratamento. No nosso conhecimento, é também o primeiro a incluir a análise das estratégias de *clustering* e de *switching* neste tipo de população, assim como uma avaliação detalhada do tipo de erros dados no TMT B, ultrapassando desta forma algumas limitações das análises centradas unicamente em aspetos quantitativos do desempenho. Para além disso, foram utilizadas algumas provas que não são usualmente incluídas na avaliação dos efeitos da quimioterapia na cognição, tais como a cópia do cubo e a prova de atenção visual externa de Toulouse-Piéron.

A título de conclusão, os resultados deste estudo sugerem que a quimioterapia parece ter um impacto negativo ao nível do funcionamento cognitivo, especialmente na capacidade de memória de trabalho e flexibilidade cognitiva.

É um facto que existem milhões de pessoas com cancro, a nível mundial. A quimioterapia é cada vez mais utilizada e, tendo em conta que as alterações cognitivas que lhes estão subjacentes ainda não são bem claras, a investigação nesta área é indubitavelmente essencial. Torna-se, assim, relevante a realização de mais estudos, que permitam compreender melhor que tipo de alterações cognitivas resultam do tratamento em questão, de forma a poder intervir, visando uma melhor qualidade de vida do doente oncológico, durante e depois do tratamento.

Referências Bibliográficas

- Ahles, T. A. & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Cancer*, 7, 197-201.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., et al. (2002). Neuropsychologic Impact of Standard-Dose Systemic Chemotherapy in Long-Term Survivors of Breast Cancer and Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (2), 485-493.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., et al. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 110, 143-152.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Li, Y., et al. (2010). Longitudinal Assessment of Cognitive Changes Associated With Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Impact of Age and Cognitive Reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (29), 4434-4440.
- Airaksinen, E., Larsson, M. & Forsell, Y. (2005). Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 207-214.
- American Cancer Society. (2013). *Chemotherapy Principles. An In-depth discussion of the techniques and its role in cancer treatment*.
- Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F. & Kalofonos, H. P. (2011). Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41 (1), 126-139.
- Arriagada, R., Averbek, D., Dahl, A. A., Darby, S., et al. (2009). OECI Workshop on late side-effects of cancer treatments. *European Journal of Cancer* 45, 354-359.
- Baeta, E. & Silvestre, A. (2005). Que testes para a epilepsia Frontal? *Sinapse*, 5 (1) 82.

- Bhosle, J. & Hall, G. (2009). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, 27 (4), 173-177.
- Boykoff, N., Moieni, M. & Subramanian, S. K. (2009). Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivors*, 3, 223-232.
- Bray, F., Ren, J., Masuyer, E. & Ferlay, J. (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*, 132, 1133-1145.
- Brezden, C. B., Phillips, K., Abdoell, M., Bunston, T. & Tannock, I. F. (2000). Cognitive Function in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18 (14), 2695-2701.
- Caley, A. & Jones, R. (2012). The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, 30 (4), 186-190.
- Castellon, S. A. et al. (2004). Neurocognitive Performance in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26 (7), 955-969.
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E. et al. (2013a). Semantic Fluency and Phonemic Fluency: Regression-based Norms for the Portuguese Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E. et al. (2013b). Trail Making Test: Regression-based Norms for the Portuguese Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- Cimprich, B., So, H., Ronis, D. L. & Trask, C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 14, 70-78.
- Colagiuri, B., Dhillon, H., Butow, P. N., Jansen, J. & Cox, K. (2012). Does Assessing Patients' Expectancies About Chemotherapy Side Effects Influence Their Occurrence?. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46 (2), 275-281.

- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C. & Verma, S. (2009). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology*, 18: 134-143.
- Conroy, S. K., McDonald, B. C., Smith, D. J., Moser, L. R., et al. (2013). Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137, 493-502.
- Crowe, S. F. (1998). The Differential Contribution of Mental Tracking, Cognitive Flexibility, Visual Search, and Motor Speed to Performance on Parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 54 (5), 585-591.
- Debes, J., Riis, J. O., Engebjerg, M. C. & Ewertz, M. (2010). Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 121, 91-100.
- Deprez, S., Amant, F., Smeets, A., Peeters, R., et al. (2012). Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Structural Changes in Cerebral White Matter and Its Correlation With Impaired Cognitive Functioning. *Journal of clinical oncology*, 30 (3), 274-281.
- Dillman, R. O. (2011). Cancer Immunotherapy. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 26 (1).
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L. & Phillips, K. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, 59, 60-70.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., et al. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49, 1374-1403.
- Ferlay, J., Parkin, D. M. & Steliarova-Foucher, E. (2010). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*, 46, 765-781.

- Fountoulakis, K. N., Siamouli, M., Magiria, S., Panagiotidis, et al. (2011). A standardized scoring method for the copy of cube test, developed to be suitable for use in psychiatric populations. *Annals of General Psychiatry*, 10 (19).
- Freeman, J. R. & Broshek, D. K. (2002). Assessing Cognitive Dysfunction in Breast Cancer: What Are the Tools?. *Clinical Breast Cancer*, 3 (3), 91-99.
- Hebben, N. & Milberg, W. (2010). *Essentials of Neuropsychological Assessment*. 2^a Edição. Pp. 96, 104, 111, 112 e 136. Wiley.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., et al. (2007). Cognitive Function During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results of a Prospective, Multicenter, Longitudinal Study. *Cancer*, 109 (9) 1905-1913.
- Hind, D., Ward, S., De Nigris, E., Simpson, E., & Carroll, C. (2007). Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 11(26), 1-154.
- Hodgson, K. D., Hutchinson, A. D., Wilson, C. J. & Nettelbeck, T. (2013). A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 39, 297-304.
- Hodgson, K. D., Wilson, C., J., Hutchinson, A. D. Nettelbeck, T. & Kichenadasse, G. (2012). The Effect of Chemotherapy on Cognition in Patients Treated for Colorectal Cancer.
- Hurria, A., Rosen, C., Hudis, C., Zuckerman, E., et al. (2006). Cognitive Function of Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Study. *The American Geriatrics Society*, 54 (6), 925-931.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M. & Dowling, G. (2005a). Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women With Breast Cancer: A Critique of the Literature. *Oncology Nursing Forum*, 32 (2), 329-342.

- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G. & Kramer, J. (2005b). A Metaanalysis of Studies of the Effects of Cancer Chemotherapy on Various Domains of Cognitive Function. *Cancer*, 104 (10), 2222-2233.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., et al. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British Journal of Cancer*, 94: 828 – 834.
- Katzung, B., Masters, S. & Trevor, A. (2006). Cancer Chemotherapy. *Basic and Clinical Pharmacology*, 55, 1275-1278. 12^a edição. McGraw Hill.
- Koppelmans, V., Breteler, M. M., Boogerd, W., Seynaeve, C. & Schagen, S. B. (2013). Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88 (1), 87-101.
- Koppelmans, V., de Ruiter, M. B., van der Lijn, F., Boogerd, W., et al. (2012). Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 132, 1099-1106.
- Kreukels, B. P., van Dam, F. S., Ridderinkhof, K. R., Boogerd, W. & Schagen, S. S. (2008). Persistent Neurocognitive Problems After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 8 (1), 80-87.
- Kvale, E. A., Clay, O. J., Ross-Meadows, L. A., Mcgee, J. S., et al. (2010). Cognitive speed of processing and functional declines in older cancer survivors: an analysis of data from the ACTIVE trial. *European Journal of Cancer Care*, 19 (1), 110-117.
- Lezak, M., Howieson, D. & Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. 4th Edition. Oxford University Press. Pp. 84, 329 – 330, 352, 359, 360, 368, 369, 371-373, 445, 454, 518, 549, 579, 580, 743.
- Marshall, P. S., Forstot, M., Callies, A., Peterson, P. K. & Schenck, C. H. (1997). Cognitive Slowing and Working Memory Difficulties in Chronic Fatigue Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 59, 58-66.

- McDonald, B. C., Conroy, S. K., Smith, D. J., West, J. D. & Saykin, A. J. (2013). Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: A replication and extension study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 117-125.
- Mehlsen, M., Pedersen, A. D., Jensen, A. B. & Zachariae, R. (2009). No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18, 248-257.
- Nelson, W. L., & Suls, J. (2013). New Approaches to Understand Cognitive Changes Associated With Chemotherapy for Non-Central Nervous System Tumors. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- Ogden, J. (2004). A Psicologia na Evolução da Doença. HIV, Cancro e Doença Coronária. *Psicologia da Saúde*. Capítulo 13. Pp. 367-371. 2ª Edição. Climepsi Editores.
- Palmqvist, S., Hansson, O., Minthon, L. & Londos, E. (2008). P3-168: The usefulness of cube copying for evaluating treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4 (4), 569.
- Pereira, A. (1971). *Toulouse-Piéron*. Pp.1, 5, 6 e 12.
- Pollock, R. E. & Morton, D. L. (2000). Principles of Surgical Oncology. *Cancer Medicine*. 5th edition. Chapter 32. American Cancer Society.
- Quesnel, C., Savard, J. & Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116: 113-123.
- Reid-Arndt, S. A., Hsieh, C. & Perry, M. C. (2010). Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology*, 19: 535-544.
- Ribeiro, J. (2005). Doenças de Grande Mortalidade e Morbilidade. *Introdução à Psicologia da Saúde*. Capítulo 12. Pp. 252-255. Quarteto.

- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W. & van Dam, F. S. (2002). Cognitive Dysfunction and Chemotherapy: Neuropsychological Findings in Perspective. *Clinical Breast Cancer Supplement*, 3 (3), 100-108.
- Schagen, S. B., van Dam, F. S., Muller, M. J., Boogerd, W., & Lindeboom, J. (1999). Cognitive Deficits after Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma. *Cancer*, 85 (3), 640-650.
- Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C. & Smith, A. (2011). Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5.
- Seigers, R., Timmermans, J., van der Horn, H. J., de Vries, E. F., et al. (2010). Methotrexate reduces hippocampal blood vessel density and activates microglia in rats but does not elevate central cytokine release. *Behavioural Brain*, 207: 265-272.
- Servaes, P., Verhagen, C. A. & Bleijenberg, G. (2002). Relations between Fatigue, Neuropsychological Functioning, and Physical Activity after Treatment for Breast Carcinoma. *Cancer*, 95 (9), 2017-2026.
- Shrivastava, S. K., Mahantshetty, U. & Narayan, K. (2012). Principles of radiation therapy in low-resource and well-developed settings, with particular reference to cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 119: 155-159.
- Sierko, E., Werpachowska, M. T. & Wojtukiewicz, M. Z. (2011). Psychological, Physical, and Social Situation of Polish Patients With Colorectal Cancer Undergoing First-Line Palliative Chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 38 (4), 253-259.
- Simó, M., Rifà-Ros, X., Rodriguez-Fornells, A. & Bruna, J. (2013). Chemobrain: A systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37: 1311-1321.

- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., & Verma, S. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology*, 17: 122-130.
- Strauss, E., Sherman, E. & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. Pp. 499-500. 3ª Edição. Oxford University Press.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P. & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36 (6), 499–504.
- Tyczynski, J. E., Bray, F. & Parkin, D. M. (2002). Breast Cancer in Europe. *European Network of Cancer Registries*. International Agency for Research on Cancer.
- van Dam, F. S., Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., et al. (1998). Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Chemotherapy. *Journal of National Cancer Institute*, 90 (3), 210-218.
- Van Esch, L., Roukema, J. A., Ernst, M. F., Nieuwenhuijzen, G. A. & De Vries, J. (2012). Combined anxiety and depressive symptoms before diagnosis of breast cancer. *Journal of Affective Disorders*, 136: 895-901.
- Von Ah, D., Habermann, B., Carpenter, J. S. & Schneider, B. L. (2013). Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*, 17: 236-241.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N. & Meyers, C. A. (2004a). The Cognitive Sequelae of Standard-Dose Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Carcinoma: Results of a Prospective, Randomized, Longitudinal Trial. *Cancer*, 100 (11), 2292-2299.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R., Buzdar, A. U., & Cruickshank, S. (2004b). ‘Chemobrain’ in Breast Carcinoma? A Prologue. *Cancer*, 101 (3), 466-475.

- Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T. & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12: 703-708.
- Weis, J., Poppelreuter, M. & Bartsch, H. H. (2009). Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: ‘subjective’ complaints and ‘objective’ neuropsychological test results. *Psycho-Oncology*, 18: 775-782.
- Weschler, D. (2008). Manual de Administração e Cotação. *WMS-III: Escala de Memória de Weschler – Terceira Edição*. 1ª Edição Portuguesa. Pp. 6, 91, 92, 101, 102. CEGOC-TEA, Lda. – Investigação e Publicações Psicológicas.
- World Health Organization (2012). *World cancer factsheet*. International Agency for Research on Cancer.
- Yamada, T. H., Denburg, N. L., Beglinger, L. J., & Schultz, S. K. (2010). Neuropsychological Outcomes of Older Breast Cancer Survivors: Cognitive Features Ten or More Years After Chemotherapy. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 22 (1), 48-54.
- Yang, M., Kim, J., Song, M., Kim, S., et al. (2010). Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: Possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93: 487-494.

Anexos

Anexo I

Consentimento Informado

Aceito participar no presente estudo subordinado ao tema: “Avaliação neuropsicológica de doentes oncológicos submetidos à quimioterapia: um estudo comparativo”, tomando conhecimento dos objetivos e do que tenho de fazer para participar. Fui esclarecida sobre todos os aspetos que considero importantes e as perguntas que coloquei foram respondidas.

Fui informada acerca do direito de recusar participar e de que a minha recusa não terá consequências para mim. Foi ainda salvaguardado que todos os dados a serem recolhidos serão para uso exclusivo da investigação e que será mantido o anonimato.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / ____

Anexo II

Entrevista

Doente Oncológico

☐

Controlo

☐

Dados Pessoais:

Nome: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: ____ anos

Escolaridade: _____

Dados Clínicos:

1) Antecedentes (AVC, TCE, epilepsia, outras perturbações neurológicas)

Sim ☐ Não ☐

2) Abuso de álcool e drogas: Sim ☐ Não ☐

3) Medicação: Sim ☐ Não ☐

4) Tratamentos antineoplásicos:

Cirurgia ☐ Radioterapia ☐ Imunoterapia ☐ Hormonoterapia ☐

Tipo de cirurgia? Tumorectomia ☐ Quadrantectomia ☐ Mastectomia ☐

5) Quimioterapia

Regime de Quimioterapia: _____

Tipo de quimioterapia: Adjuvante ☐ Neoadjuvante ☐

CrITÉRIOS de Exclusão:

Não pode apresentar antecedentes clínicos de perturbações neurológicas; abuso de drogas e álcool;

Doentes com diagnóstico de perturbações psiquiátricas;

Não pode estar a ser medicada;

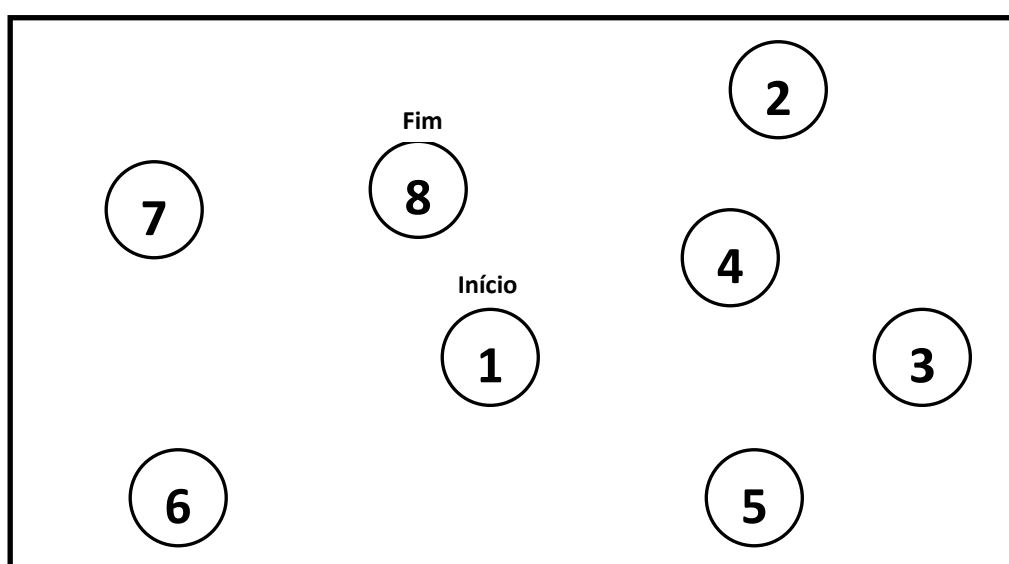
Não pode ter sido submetida a outro tratamento antineoplásico, para além da quimioterapia (apenas cirurgia)

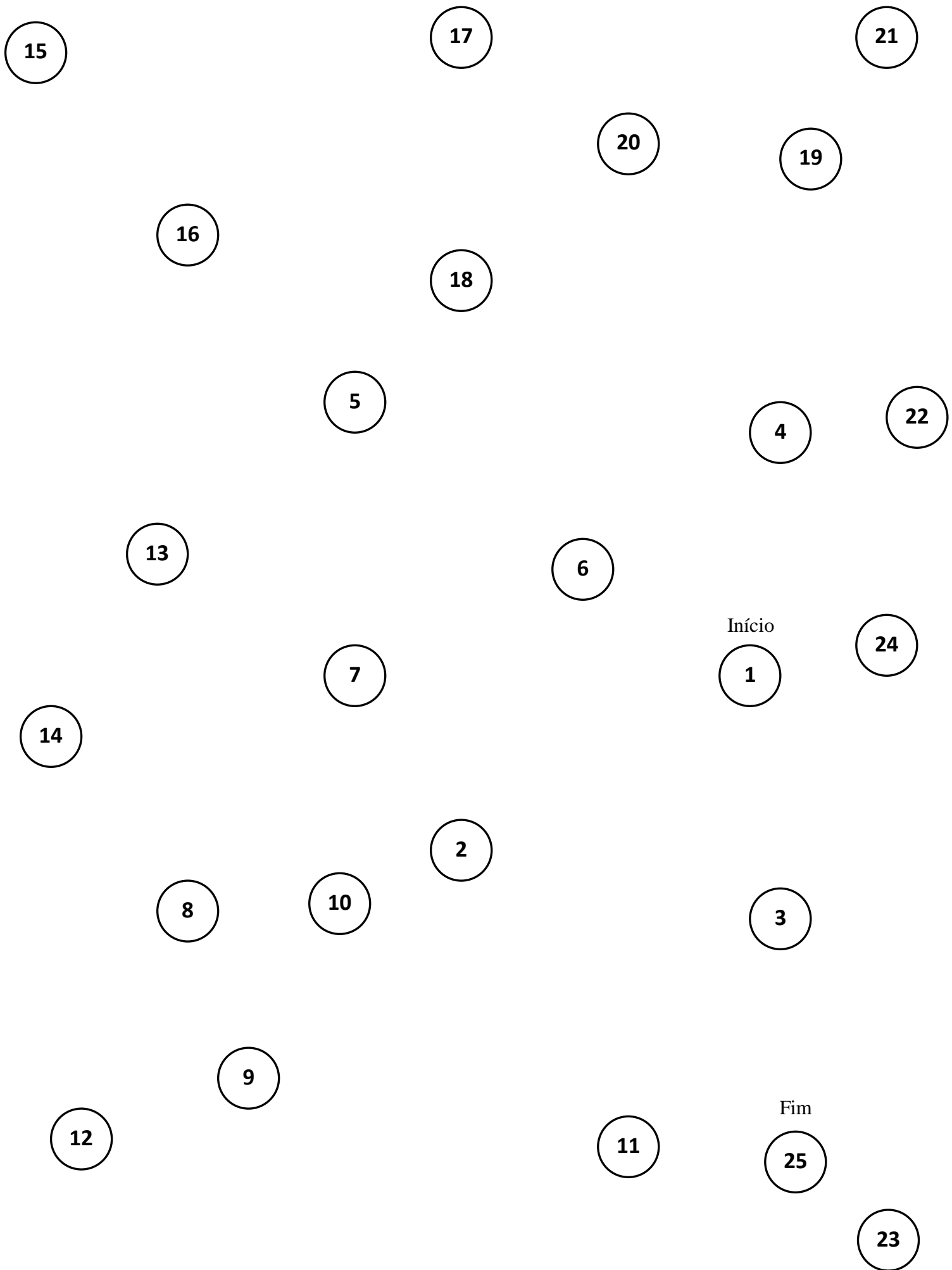
Não pode ter outro tipo de cancro (apenas mama).

É automaticamente excluído do estudo qualquer participante que não cumpra algum dos critérios de exclusão.

Trail Making Test - Parte A

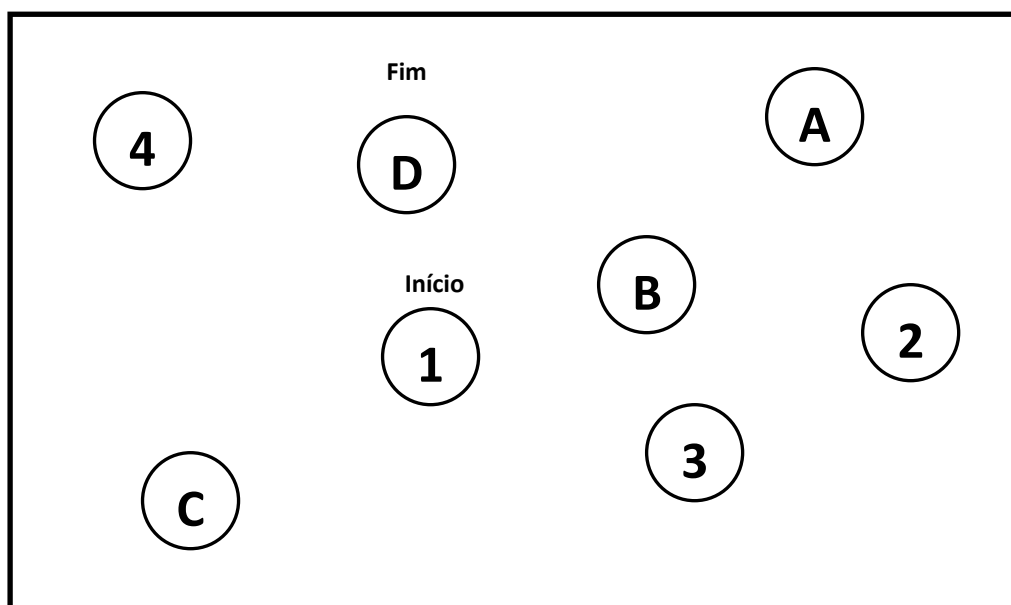
Exemplo:

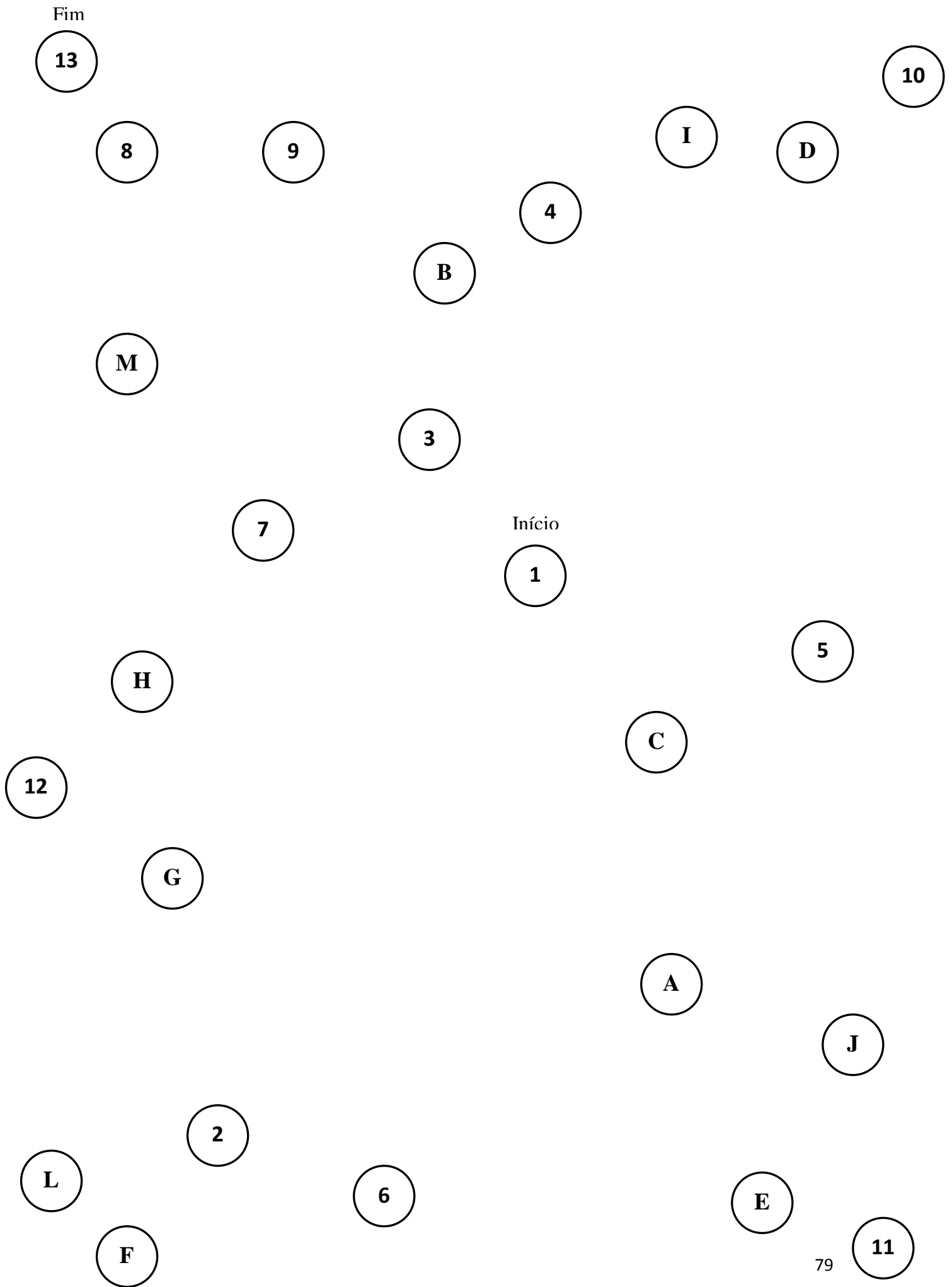




Trail Making Test - Parte B

Exemplo:





Código - Codificação

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	□	└	▢	○	△	⊗	≡

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

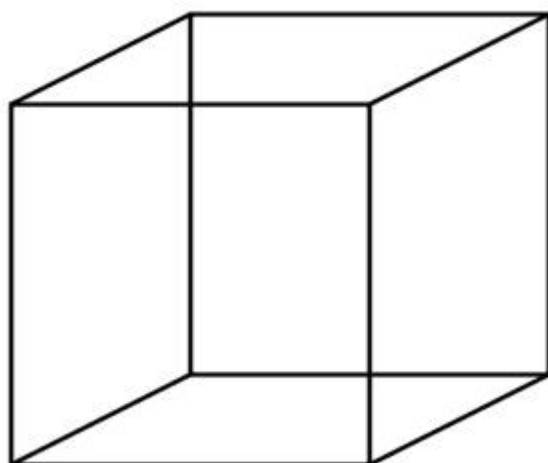
7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6



Memória Lógica

A) A **Maria** ____ **Lopes** ____, que vive no **Lumiar** ____ em **Lisboa** ____ e que trabalha ____ como cozinheira ____ no refeitório ____ de uma escola ____, queixou-se ____ na esquadra ____ da Policia ____ de ter sido assaltada ____ na **Avenida da Liberdade** ____, na noite anterior ____, e de lhe terem roubado ____ **56 euros** _____. Tinha **4** ____ filhos pequenos ____, a renda por pagar ____ e não comiam ____ há **2 dias** _____. A Policia ____, comovida com a história desta mulher ____, organizou um peditório ____ em seu favor ____.

A = ____

B) Às **6** ____ da tarde ____ de **Domingo** ____, **João** ____ **Sousa** ____, que vive no Porto ____, estava a ver televisão ____ enquanto se vestia ____ para sair _____. O programa foi interrompido ____ por um boletim meteorológico ____, a avisar que se previa mau tempo ____ para aquela zona ____, nas próximas **2 a 3 horas** ____, que duraria até de **manhã** _____. O apresentador disse ____ que o mau tempo poderia trazer granizo ____ e chuva ____ até **4 centímetros** ____, acompanhados de ventos fortes ____ de **120 Km/h** _____. João decidiu ficar em casa _____. Despiu o seu casaco ____ e sentou-se ____ a ver filmes antigos ____.

B = ____

Matrizes Progressivas de Raven

	A	B	C	D	E
1	4	2	8	3	7
2	5	6	2	4	6
3	1	1	3	3	8
4	2	2	8	7	2
5	6	1	7	8	1
6	3	3	4	6	5
7	6	5	5	5	1
8	2	6	1	4	6
9	1	4	7	1	3
10	3	3	6	2	2
11	4	4	1	5	4
12	5	5	2	6	5

NOTA: após 5 falhas consecutivas, passa-se para a série seguinte

Memória de Dígitos

Ordem Direta:

- 2) 1-7
6-3
- 3) 5-8-2
6-9-4
- 4) 6-4-3-9
7-2-8-6
- 5) 4-2-7-3-1
7-5-8-3-6
- 6) 6-1-9-4-7-3
3-9-2-4-8-7
- 7) 5-9-1-7-4-2-3
4-1-7-9-3-8-6
- 8) 5-8-1-9-2-6-4-7
3-8-2-9-5-1-7-4
- 9) 2-7-5-8-6-2-5-8-4
7-1-3-9-4-2-5-6-8

Ordem Inversa:

- 2) 2-4
5-7
- 3) 6-2-9
4-1-5
- 4) 3-2-7-9
4-9-6-8
- 5) 1-5-2-8-6
6-1-8-4-3
- 6) 5-3-9-4-1-8
7-2-4-8-5-6
- 7) 8-1-2-9-3-6-5
4-7-3-9-1-2-8
- 8) 9-4-3-7-6-2-5-8
7-2-8-1-9-6-5-3

Fluência Verbal

Animais

- | | | | |
|---------|----------|----------|----------|
| 1 _____ | 8 _____ | 15 _____ | 22 _____ |
| 2 _____ | 9 _____ | 16 _____ | 23 _____ |
| 3 _____ | 10 _____ | 17 _____ | 24 _____ |
| 4 _____ | 11 _____ | 18 _____ | 25 _____ |
| 5 _____ | 12 _____ | 19 _____ | 26 _____ |
| 6 _____ | 13 _____ | 20 _____ | 27 _____ |
| 7 _____ | 14 _____ | 21 _____ | 28 _____ |

Palavras que comecem pela letra P

- | | | | |
|---------|----------|----------|----------|
| 1 _____ | 8 _____ | 15 _____ | 22 _____ |
| 2 _____ | 9 _____ | 16 _____ | 23 _____ |
| 3 _____ | 10 _____ | 17 _____ | 24 _____ |
| 4 _____ | 11 _____ | 18 _____ | 25 _____ |
| 5 _____ | 12 _____ | 19 _____ | 26 _____ |
| 6 _____ | 13 _____ | 20 _____ | 27 _____ |
| 7 _____ | 14 _____ | 21 _____ | 28 _____ |

Inventário de Depressão de Beck – 2ª Edição

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu **NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE**. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação selecionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. **Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.**

A.

- 0. Não me sinto triste.
- 1. Sinto-me triste.
- 2. Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.
- 3. Sinto-me tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

B.

- 0. Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.
- 1. Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro
- 2. Sinto que não tenho nada a esperar.
- 3. Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

C.

- 0. Não me sinto fracassado(a).
- 1. Sinto que falhei mais que um indivíduo médio
- 2. Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.
- 3. Sinto que sou um completo fracasso

D.

- 0. Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes
- 1. Não tenho satisfação nas coisas como costumava ter.
- 2. Não consigo sentir verdadeira satisfação com coisa alguma.
- 3. Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

E.

- 0. Não me sinto particularmente culpado(a).
- 1. Sinto-me culpado(a) a maior parte do tempo.
- 2. Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.
- 3. Sinto-me culpado(a) o tempo todo.

F.

- 0. Não sinto que esteja a ser punido(a).
- 1. Sinto que posso ser punido(a).
- 2. Sinto que mereço ser punido(a).
- 3. Sinto que estou a ser punido(a).

G.

- 0. Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
- 1. Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
- 2. Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).
- 3. Eu odeio-me

H.

- 0. Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
- 1. Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.
- 2. Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.
- 3. Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.

I.

- 0. Não tenho qualquer ideia de me matar.
- 1. Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.
- 2. Gostaria de me matar.
- 3. Eu matar-me-ia se tivesse uma oportunidade

J.

- 0. Não costumo chorar mais do que o habitual.
- 1. Choro mais do que costumava fazer.
- 2. Atualmente, choro o tempo todo
- 3. Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.

L.

- 0. Não me irrita mais agora do que costumava.
- 1. Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
- 2. Atualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).
- 3. Já não consigo ficar irritado(a), com coisas que antes me irritavam.

M.

- 0. Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2. Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

N.

- 0. Tomo decisões tão bem como antes.
- 1. Adio as minhas decisões mais do que costumava.
- 2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3. Já não consigo tomar qualquer decisão.

O.

- 0. Não sinto que a minha aparência seja pior de que costumava ser.
- 1. Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.
- 2. Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.
- 3. Considero-me feio(a).

P.

- 0. Sou capaz de trabalhar tão bem como antes.
- 1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer tarefa.
- 2. Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.
- 3. Não consigo fazer nenhum trabalho.

Q.

- 0. Durmo tão bem como habitualmente
- 1. Não durmo tão bem como costumava.
- 2. Acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que o habitual e tenho dificuldades em voltar a adormecer.
- 3. Acordo várias horas mais cedo de que costumava e não consigo voltar a dormir.

R.

- 0. Não fico mais cansado(a) do que é habitual.
- 1. Fico cansado(a) com mais facilidade do que antes.
- 2. Fico cansado(a) a fazer quase tudo.
- 3. Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.

S.

- 0. O meu apetite é o mesmo de sempre.
- 1. Não tenho tanto apetite como costumava ter.
- 2. O meu apetite, agora, está muito pior
- 3. Perdi completamente o apetite.

T.

0. Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1. Perdi mais de 2,5 Kg.

2. Perdi mais de 5 Kg.

Estou propositadamente a tentar

3. Perdi mais de 7,5 Kg.

perder peso, comendo menos:

Sim_____ Não_____

U.

0. A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.

1. Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição.

2. Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.

3. Estou tão preocupado com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

V.

0. Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.

1. Estou menos interessado(a) na vida sexual de que costumava.

2. Sinto-me, atualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.

3. Perdi completamente o interesse na vida sexual.

Anexo III

Tabela 2: Descrição da aplicação e cotação das provas: AVE-TP; TMT e Código.

Aplicação	Cotação e padronização dos resultados
<p>AVE-TP</p> <p>(-□, □, □)</p> <p>Consiste em traçar, com o lápis, todos os quadrados iguais aos três que se encontram no início da folha, durante 10 minutos (Pereira, 1971).</p>	<p>Contaram-se os Acertos (A), Erros (E) e Omissões (O), efetuando, as seguintes fórmulas (Pereira, 1971):</p> $ID = \frac{E + O}{A} \times 100$ <p>(5%) Muito concentrado; (5 - 10%) Concentrado; (10 - 15%) Disperso; (15 - 20%) Muito disperso; (>20%) Excessivamente disperso</p> $RT = A - (E + O)$ <p>(< 80) Muito lento; (80 - 100) Lento; (100 - 150) Normal; (150 - 200) Bom; (> 200) Muito bom</p>
<p>Trail Making Test (TMT)</p> <p>Consiste em unir, sequencialmente, com uma linha, os números do 1 ao 25 (parte A) e ligar números (1 - 13) e letras (A - M) (parte B), alternando entre uns e outros, por ordem, no mínimo tempo possível (Lezak et al., 2004).</p>	<p>Recorreu-se ao programa <i>online</i> (http://neuropsi.up.pt) de pontuações do TMT, criado por Cavaco et al. (2013b), que transforma automaticamente os resultados brutos (tempo em segundos) em pontuações escalares¹, atendendo à idade e escolaridade.</p> <p><u>Tipo de Erros</u> (Lezak, 1989; Reitan, 1958, citados por Lezak et al., 2004):</p> <ul style="list-style-type: none">- Impulsivos (na parte B, quando o sujeito passa de um número para o número seguinte, sem passar pela letra, obtendo uma correta sequenciação no resto do teste).- Perseverativos (quando o sujeito faz mais do que um erro do início ao fim do teste).
<p>Código</p> <p>Baseia-se no preenchimento de quadrados vazios, fazendo corresponder o número (1 a 9) ao símbolo que lhe está associado, durante dois minutos (Lezak et al., 2004).</p>	<p>Somaram-se as correspondências que o sujeito conseguiu realizar durante dois minutos (máx. 133 pontos).</p> <p>Os dados foram depois convertidos em resultados padronizados¹, tendo em conta a idade.</p>

Abreviaturas: AVE-TP: Prova de Atenção Visual Externa de Toulouse-Piérion; ID: Índice de Dispersão; RT: Rendimento de Trabalho

¹Pontuação Escalar: 1 - 19 (média 10 e desvio-padrão 3).

Tabela 3: Descrição da aplicação e cotação das provas: Cópia do Cubo; Memória Lógica e MPR

Aplicação	Cotação e Padronização dos Resultados
Cópia do Cubo	
Consiste em copiar um cubo, o mais parecido que conseguir (Fountoulakis et al., 2011).	A cotação foi feita, atendendo ao método proposto por Fountoulakis e colegas (2011), que sugerem três índices: - Índice de Defeito (constituído pelos elementos ausentes do cubo – linhas, ângulos, faces do cubo) (500 pontos); - Índice de Deformação (constituído pelos elementos que se encontram mal desenhados) (800 pontos); - Índice Closing-in (se a cópia foi feita em cima do modelo) (100 pontos).
Memória Lógica	
Lêem-se duas histórias e, no final de cada uma, o sujeito tem de evocá-la, com o máximo de pormenores possível (Lezak et al., 2004).	Somaram-se as ideias ditas, em cada história (um ponto, cada), (máx. 50 pontos). Os dados foram depois convertidos em resultados padronizados ¹ , tendo em conta a idade (Weschler, 2008).
MPR	
Consiste na apresentação de 60 imagens agrupadas em 5 conjuntos (A-E) que vão aumentando de complexidade. Cada padrão está incompleto e requer que o sujeito escolha, de entre 6 a 8 imagens alternativas, qual a que está em falta no padrão incompleto (Lezak et al., 2004).	Cada resposta correta foi cotada com um ponto (máx. 60 pontos). Os dados foram depois convertidos em percentis, tendo em conta a faixa etária das participantes, sendo posteriormente transformados em valores de QI.
Abreviaturas: MPR: Matrizes Progressivas de Raven.	
¹ Pontuação Escalar: 1 - 19 (média 10 e desvio-padrão 3).	

Tabela 4: Descrição da aplicação e cotação das provas: Memória de Dígitos, Fluência Verbal, Reprodução Visual e BDI

Aplicação	Cotação e Padronização dos Resultados
Memória de Dígitos	
Prova composta por 8 (ordem direta) e 7 (ordem inversa) seqüências, que variam entre 2 e 9 (ordem direta) e 2 e 8 (ordem inversa) algarismos. O sujeito deve repetir os números pela ordem que lhe foi apresentada, e na ordem inversa (Weschler, 2008).	A regra de paragem do teste é assim que o sujeito erre nos dois ensaios de uma série. Para cada ensaio, atribuiu-se um ponto para cada resposta correta e 0 pontos a cada resposta incorreta. Somaram-se os pontos obtidos na ordem direta e na ordem inversa (máx. 30: 16 na ordem direta e 14 na ordem inversa). Os dados foram depois convertidos em resultados padronizados ¹ , tendo em conta a idade (Weschler, 2008).
Fluência Verbal	
Consiste em produzir, durante um minuto, o maior número de animais (fluência semântica) e de palavras que comecem pela letra “p” (fluência fonológica) (Newcombe, 1969, citado por Troyer et al., 1998).	Recorreu-se ao programa <i>online</i> (http://neuropsi.up.pt) de pontuações da Fluência Verbal, criado por Cavaco et al. (2013a), que transforma automaticamente os resultados brutos (nº de palavras) em pontuações escalares ¹ , atendendo à idade e escolaridade. Considerou-se o nº de <i>clusters</i> e <i>switches</i> na fluência semântica.
Reprodução Visual	
Consiste em desenhar de memória 5 desenhos, após a visualização de cada um durante 10 segundos. (Weschler, 2008).	Somaram-se as pontuações de todos os desenhos (máx. 104 pontos). Os dados foram depois convertidos em resultados padronizados ¹ , tendo em conta a idade (Weschler, 2008).
BDI-II	
Inventário composto por 21 grupos constituídos por 4 afirmações, referentes a diferentes sintomas de depressão, ordenados por grau de gravidade (Lezak et al., 2004)	Contou-se o total de números correspondentes à afirmação seleccionada pelo sujeito. De seguida, enquadrrou-se o total num dos seguintes intervalos (Lezak et al., 2004): (< 10) Sem depressão ou depressão mínima; (10-18) Depressão leve a moderada; (19-29) Depressão moderada a grave; (30-63) Depressão grave.

Abreviaturas: BDI-II: Inventário de Depressão de Beck (segunda edição).

¹Pontuação Escalar: 1 - 19 (média 10 e desvio-padrão 3).

